

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Mortalidad debida a enfermedades raras en Europa: enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Greta Arias Merino**

Directores

**Verónica Alonso Ferreira  
Manuel Posada de la Paz  
Agustín Gómez de la Cámara**

**Madrid, 2018**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

**MORTALIDAD DEBIDA A ENFERMEDADES RARAS NEUROLÓGICAS EN  
EUROPA: ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, ATAXIAS HEREDITARIAS Y  
ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA**

**TESIS DOCTORAL DE: GRETA ARIAS MERINO**

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

VERÓNICA ALONSO FERREIRA

MANUEL POSADA DE LA PAZ

AGUSTÍN GÓMEZ DE LA CÁMARA

Madrid, 2017







Esta tesis ha sido financiada por el programa nacional de Innovación para la Competitividad y Productividad (INNÓVATE PERÚ) del Ministerio de la Producción del Perú. La autora ha disfrutado de la beca de doctorado en el extranjero N° 220-FINCyT-BDE-2014.

Enmarcada dentro del Proyecto de Investigación “Mortalidad atribuible a enfermedades raras en España 1981-2010. Sistema de información interactivo de la variabilidad temporal y geográfica” con n° de expediente TPY 1238/15, convocatoria AESI 2014, ISCIII.



A quienes me han brindado su apoyo



La presente tesis es fruto del apoyo y el trabajo en conjunto de distintas personas, a quienes agradezco profundamente.

A mis directores de tesis, que han sido guía, apoyo y sustento a lo largo del camino en la investigación en la epidemiología de Enfermedades raras. A Verónica Alonso y Manuel Posada de la Paz por permitirme difundir los resultados de esta tesis en congresos nacionales e internacionales.

A Germán Sánchez, por su colaboración en la elaboración de mapas.

A todo el equipo de Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, a los de antes y a los de ahora, por ser unos buenos compañeros y brindarme su apoyo incondicional.

A los correctores en el idioma, Ana y Giovanna.

A todos mis amigos y amigas, porque han estado a mi lado en momentos alegres y en otros más difíciles.

A mi familia por su apoyo incondicional en todo momento.

A todos, muchas gracias.



## **ÍNDICE**



<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>25</b>
<b>1.1 ENFERMEDADES RARAS Y SU CONTEXTO EUROPEO</b>	<b>27</b>
<b>1.2 MORTALIDAD Y ENFERMEDADES RARAS</b>	<b>30</b>
<b>1.3 ENFERMEDADES RARAS NEUROLÓGICAS</b>	<b>32</b>
<b>1.4 ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>34</b>
1.4.1 ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	34
1.4.2 ATAXIAS HEREDITARIAS	38
1.4.3 ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA	45
<b>JUSTIFICACIÓN- HIPÓTESIS- OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>2.1 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>53</b>
<b>2.2 HIPÓTESIS</b>	<b>55</b>
<b>2.3 OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
2.3.1 OBJETIVO GENERAL	57
2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>59</b>
<b>3.1 FUENTE, RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN DE DATOS</b>	<b>61</b>
<b>3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS</b>	<b>64</b>
3.2.1 CALCULO DE TASAS DE MORTALIDAD	64
3.2.2 ANÁLISIS DE TENDENCIAS	67
3.2.3 RAZÓN DE MORTALIDAD ESTANDARIZADA	68
3.2.4 REPRESENTACIÓN CARTOGRÁFICA DE LOS RIESGOS DE MORTALIDAD	69
<b>3.3 PROGRAMAS UTILIZADOS</b>	<b>70</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>71</b>
<b>4.1 MORTALIDAD DEBIDA A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON</b>	<b>73</b>
<b>4.2 MORTALIDAD DEBIDA AL GRUPO DE ATAXIAS HEREDITARIAS</b>	<b>83</b>
<b>4.3 MORTALIDAD DEBIDA A LAS ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA</b>	<b>90</b>

<b>DISCUSIÓN Y LIMITACIONES</b>	<b>101</b>
<b>5.1 DISCUSIÓN</b>	<b>103</b>
<b>5.2 LIMITACIONES</b>	<b>113</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>121</b>

**RESUMEN/ABSTRACT**



## **RESUMEN**

La Unión Europea ha definido a las Enfermedades Raras (ER) como aquella afección con riesgo vital o crónica debilitante con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10000 habitantes. Las características propias de estas enfermedades determinan ciertas dificultades en su investigación epidemiológica, asociadas al bajo número de casos, el alto grado de complejidad diagnóstica y su difícil identificación en los sistemas de información sanitaria, al utilizar clasificaciones orientadas a enfermedades más comunes. Dentro de las ER, el grupo de las afecciones del sistema nervioso presenta gran interés debido a que son de las más prevalentes. Además, se ha descrito un incremento de las enfermedades neurológicas en la población, pero estos estudios se centran en enfermedades comunes y no en las raras. Por otro lado, la mortalidad es un importante indicador de salud, siendo su reducción el objetivo de cualquier política de intervención en salud pública. Las tasas de mortalidad son monitorizadas a nivel local y nacional mediante indicadores específicos y obligatorios que miden la situación de salud de cada país. La unión de los datos de mortalidad procedentes de varios países puede contribuir a la mejora del conocimiento de las ER, al considerar series con mayor número de casos. Consecuentemente, el análisis de la mortalidad referente a ER neurológicas a escala europea puede aportar información de utilidad para conocer la situación actual de estas patologías.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es profundizar en el estudio de la mortalidad de ER neurológicas como la enfermedad de Huntington, las ataxias hereditarias y las enfermedades de la motoneurona. Los objetivos secundarios son analizar las tendencias temporales de la mortalidad asociada a estas patologías y su posible variabilidad geográfica

en Europa.

Para el análisis de mortalidad de las ER seleccionadas, se realizó un ajuste de tasas de mortalidad por edad (TAE), tomando como referencia la población estándar europea. Las tendencias temporales se analizaron utilizando la regresión de joinpoint y se identificaron el porcentaje promedio de cambio anual y los puntos de cambio de tendencia significativos, mediante el modelo segmentado de Poisson. El número máximo de puntos de cambio se estableció según el número de años estudiados. También se calculó la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME), que permite comparar las defunciones observadas en una región con las defunciones esperadas, según la población de referencia. El RME mostró el exceso o déficit de riesgo de morir por una causa concreta en un país con respecto a lo esperable para toda la población europea. La representación cartográfica de los RME permitió visualizar mejor la variabilidad geográfica.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

En la enfermedad de Huntington (EH) se identificaron 11342 defunciones (48% hombres y 52% mujeres) entre el 2001-2012, siendo la TAE media europea de 1,96 x 1000000 habitantes (2,03 hombres y 1,90 mujeres). La TAE europea incrementó en un 1,98% anual, de 1,79 x 1000000 en el 2001 a 2,21 en el 2012. También se observaron tendencias crecientes en Alemania, Croacia, España y Rumanía en hombres y mujeres. Las tendencias decrecieron únicamente para mujeres en Finlandia. En cuanto a la variabilidad geográfica, Malta tiene el riesgo más alto de defunción por EH en Europa (RME 7,12), seguido de Reino Unido y Noruega con (RMEs > 1,50). Dinamarca, Países Bajos, Bélgica, Suecia, Alemania y Francia también tienen riesgo elevado (RMEs entre 1,07-1,34). Riesgos inferiores al

esperado se presentan al este europeo (RMEs 0,13 a 0,69) y en Finlandia (0,48), España (0,75) y Suiza (0,81).

En el grupo de las ataxias hereditarias (AH) se han encontrado 2582 defunciones desde 2000 al 2012. De las cuales 1210 son AH de inicio temprano, 294 debido a AH de inicio tardío y 1078 debido a AH no especificada. La TAE promedio para los tres grupos es 0,50 x 1000000 habitantes (0,55 hombres frente a 0,44 mujeres). La TAE promedio Europa mostró un incremento anual del 1,50%, paso de 0,44 x 1000000 habitantes en 2000 a 0,57 en 2012. En cuanto al análisis geográfico, los países del norte y occidente europeo mostraron las tasas más altas de mortalidad por AH. Países como Finlandia, Países Bajos, Suiza y Reino Unido presentaron un mayor riesgo de muerte que el esperado debido a AH para Europa (RMEs >1,50). Dinamarca, Suecia y España también tienen mayor riesgo (RMEs cerca de 1,30). Los riesgos de mortalidad son significativamente inferiores a los esperados para Europa en los países europeos situados al este (RMEs 0,16 a 0,29) y en Alemania (RME 0,83).

En las enfermedades de la motoneurona (EMN) se identificaron 101062 defunciones (53% hombres, 47% mujeres) entre 2001 y 2013, siendo la TAE promedio europea de 14,67 x 1000000 habitantes (17,86 hombres y 12,09 mujeres). La TAE en Europa incrementó un 1,42% anual, pasando de 13,41 x 1000000 en 2001 a 15,56 x 1000000 en 2013. También se observaron tendencias crecientes en Reino Unido, Suecia, Francia, Suiza, España, Alemania, Lituania, Hungría, República Checa y Rumanía para ambos sexos. Finlandia y Reino Unido, presentaron los riesgos de mortalidad más altos de Europa (RMEs >1,50). Suecia, Países Bajos, Noruega, Dinamarca, Bélgica, Francia y Suiza también mostraron mayor riesgo de mortalidad por EMN que el esperado para Europa (RMEs entre 1,10-1,50). El riesgo de

defunción fue significativamente más bajo en los países del este europeo (RMEs 0,10-0,50), y en Alemania, Austria y Luxemburgo (RMEs 0,90; 0,87 y 0,81 respectivamente).

Como conclusiones, esta tesis doctoral ha aportado, por primera vez, información relevante sobre la situación actual en Europa de la mortalidad asociada a la enfermedad de Huntington, las ataxias hereditarias y las enfermedades de la motoneurona. Se ha detectado un aumento significativo de la mortalidad registrada debida a estas ER. A pesar de la dificultad de identificar patrones concretos, el análisis geográfico ha permitido detectar la existencia de diferencias en el riesgo de defunción entre países en Europa, siendo este riesgo más bajo en países situados al este. Por el contrario, los mayores riesgos de defunción se detectan en los países ubicados al norte, en el grupo de las ataxias hereditarias no especificadas, o en el norte y oeste en la enfermedad de Huntington (excluyendo Finlandia y Malta) y en las enfermedades de la motoneurona. Este estudio sienta las bases para poder ser aplicado a otras ER, además de enunciar hipótesis para el desarrollo de futuros estudios orientados al análisis de posibles factores de riesgo.

**ABSTRACT**

The European Union has defined Rare Diseases (RD) as a life-threatening or chronically debilitating diseases with a prevalence of less than 5 cases per 10,000 inhabitants. The features of these diseases shape certain difficulties in their epidemiological research, related to a low number of cases, complex diagnostics and difficulty being identified in health information systems which use classifications more oriented to common diseases. Those nervous affecting system RD's are of great interest because they are one of the most prevalent ones. Moreover, it has been described an increase of neurological diseases among the population, but these studies are usually focus on common diseases, rather than on the rare ones. On the other hand, mortality is a remarkable indicator of health and its reduction is the goal of any policy of intervention in public health. Mortality rates are locally and nationwide monitored by way of specific and mandatory indicators which provide a measure on the health status of each country. The collection of mortality data from several countries may contribute to the improve the RD knowledge, by considering series with larger number of cases. As a result, the mortality analysis concerning neurological RD at European level can provide useful information for understanding the current situation of these pathologies.

The main objective of this thesis is that of the study of the mortality of neurological RD's such as Huntington's disease, hereditary ataxias and motor neuron diseases. The secondary aims are analyzing temporal trends of mortality related to these pathologies and their possible geographic variability in Europe.

Mortality analysis of these RD was performed by age-adjusted death rates, taking into account the European standard population as a reference. Time trends were analyzed by the use of joinpoint regression. Average annual percent change and significant trend inflexion points were identified by using the segmented Poisson model. The maximum number of inflexion points were determined per the number of years studied. Standardized Mortality Ratio (SMR) was also calculated. SMR compares the reported number of deaths in a region with the expected number of deaths, according to the reference population. The SMR showed higher or lower risk of dying from a specific cause in every country with regard to the entire European population. The SMR cartographic representation allowed a better visualization of geographical variability.

The results are as follows:

11,342 deaths from Huntington disease (HD) (48% men, 52% women) were identified from 2001 to 2012, being the overall mortality rate 1.96 x 1,000,000 population (2.03 men and 1.90 women). European age-adjusted mortality rate showed a 1.98% annual increase, from 1.79 x 1,000,000 populations in 2001 to 2.21 in 2012. Rising trends were also detected in Germany, Croatia, Spain and Romania for both male and female. Trends decreased only for females in Finland. As for the geographical variability, Malta has the highest death risk in Europe (SMR 7.12), followed by the United Kingdom and Norway (SMRs >1.50). Denmark, the Netherlands, Belgium, Sweden, Germany and France have also a high risk (SMRs 1.07-1.34). Mortality risks are significantly lower than expected for Europe in the Eastern countries (SMRs 0.13 to 0.69) and in Finland (SMR 0.48), Spain (SMR 0.75) and Switzerland (SMR 0.81).

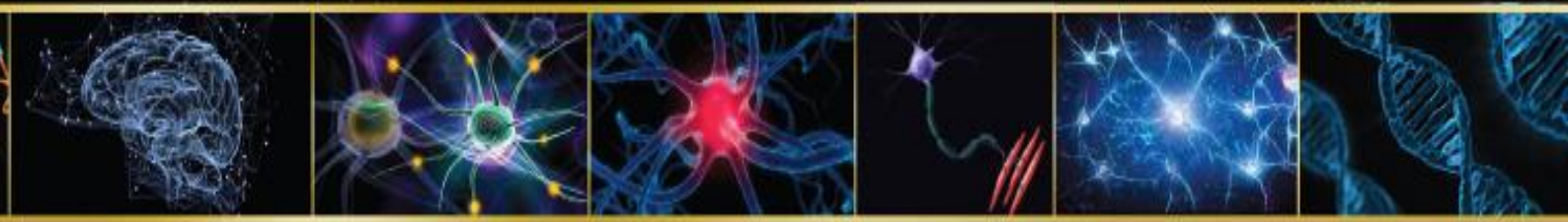
In the Hereditary Ataxia (HA) group 2,582 deaths were identified between 2000 and 2012. 1,210 cases were associated to early-onset HA, 294 to late-onset HA and 1,078 to unspecified HA. The overall mortality rate was 0.50 x 1,000,000 population (0.55 men and 0.44 women). European age-adjusted mortality rate showed a 1.50% annual increase, it changed from 0.44 x 1,000,000 population in 2000 to 0.57 in 2012. According to the geographical analysis, the countries located in the North and Western Europe showed higher HA mortality rates. Countries as Finland, the Netherlands, Switzerland and the United Kingdom had higher risk of death than the expected by HA in Europe (SMRs >1.50). Denmark, Sweden, and Spain have also higher risk (SMRs close to 1.30). Mortality risks are significantly lower in the Eastern countries (SMRs 0.16 to 0.29) and in Germany (SMR 0.83) compare the expected figures for Europe.

101,062 deaths (53% men, 47% women) due to motor neuron diseases (MND) were identified from 2001 to 2013, being the overall mortality rate 14.67 x 1,000,000 population (17.86 men and 12.09 women). The European age-adjusted mortality rate increased 1.42% annually, from 13.41 x 1,000,000 populations in 2001 to 15.56 in 2013. Rising trends were also detected in the United Kingdom, Sweden, France, Switzerland, Spain, Germany, Lithuania, Hungary, Czech Republic and Romania for both sexes. Finland and the United Kingdom, presented the highest dead risks (SMRs>1.50). Sweden, the Netherlands, Norway, Denmark, Belgium, France and Switzerland have also higher risk due to MND (SMRs entre 1.10-1.50) than the expected ones for Europe. Mortality risks was significantly lower in the Eastern countries (SMRs 0.10-0.50), and in Germany, Austria and Luxemburg (SMRs 0.90, 0.87 and 0.81 respectively).

To conclude, this thesis has brought for the first-time relevant information about current mortality related to Huntington's disease, hereditary ataxias and motor neuron diseases in Europe. A significant increase in registered deaths due to these RD have been detected. Despite the difficulty of identifying spatial patterns, the geographic analysis has made possible to detect differences in the risk of death between countries in Europe, being this risk lower in those countries located in the East. On the contrary, the highest death risks for unspecified hereditary ataxias were detected in the Northern Europe; and regarding Huntington's disease the highest death risks were detected in the Northern and Western Europe (excluding Finland and Malta) and motor neuron diseases. This study provides the methodological tools applicable to other RDs, and also establishes some hypotheses for the design of future studies focus on the analysis of possible risk factors.

# CAPÍTULO I

## *INTRODUCCIÓN*





## **1.1 Enfermedades raras y su contexto europeo**

La Unión Europea (UE) ha definido a las Enfermedades Raras (ER) como aquella afección con riesgo vital o crónica debilitante con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10000 habitantes. Este valor de referencia es variable según el contexto, es así que en Estados Unidos (USA) una enfermedad se considera rara cuando afecta a menos de 200000 habitantes y en Japón si se encuentra por debajo de 4 por cada 10000 habitantes<sup>1-2</sup>. Normalmente se refiere que la mayoría de las ER son de origen genético, pero también se incluyen enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas, cánceres raros, enfermedades tóxicas e infecciosas, entre otras<sup>3-4</sup>. A pesar de que un número reducido de personas se encuentran afectadas, existen miles de ER identificadas, entre 6000 y 8000 según fuentes<sup>5-6</sup>.

Las personas que viven con una ER se enfrentan a muchos desafíos, el primero es llegar a un diagnóstico correcto. Debido a la falta de conocimiento científico sobre su enfermedad y la complejidad de ésta, en un gran porcentaje de casos el diagnóstico es tardío<sup>7</sup>. De igual manera, la dificultad en el diagnóstico hace que se utilicen gran cantidad de pruebas auxiliares, por lo general muy específicas y muy costosas, y además existe la necesidad de consultar a diferentes especialistas en la gran mayoría de casos. Existen desigualdades en el acceso a la atención médica, tratamiento y rehabilitación, ya que los sistemas de salud están adaptados a las enfermedades prevalentes<sup>8</sup>. Aunque las ER afectan a todos los grupos de edad, la mayoría de los casos se identifican al nacer o a una edad temprana, y la mortalidad es mayor en los dos extremos de la vida (menores de 17 años y mayores de 65 años)<sup>9-10</sup>. En todo caso se merma la calidad de vida de quienes la padecen y su entorno, lo que implica una

carga grave para la sociedad. En cuanto a los medicamentos huérfanos, a pesar que en la UE se han producido una serie de regulaciones con los medicamentos destinados para los pacientes con ER, el desarrollo de nuevos fármacos es lento, porque en su mayoría depende del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta ER. Además, el reducido número de pacientes limita los ensayos clínicos<sup>11</sup>.

Han pasado tres décadas desde que un grupo de defensores de los pacientes con ER en USA formará una coalición con el fin de unificar al grupo de pacientes con ER y movilizar apoyos para aprobar la Ley de Medicamentos Huérfanos. En 1983, esta asociación se convirtió en la *Nacional Organization for Rare Diseases* (NORD). Fue la primera vez que se usó el término de ER para aquella enfermedad de baja prevalencia<sup>12</sup>. Paralelamente *Orphan Drug Acts* se encargó de la regulación de medicamentos huérfanos del mundo<sup>13</sup>. Las acciones llevadas a cabo en USA en los años 80 y Australia, Japón y Singapur, en los años noventa, fueron decisivas para que se desarrollaran planes de acción en la UE<sup>14</sup>. En Europa se constituyó Eurordis (*European Organisation Rare Disorders*) en los años 90. En 1999 el 1<sup>er</sup> Programa de Salud Pública para ER. Este plan se centra en la necesidad de sistemas de información, educación, colaboración y vigilancia epidemiológica. El Parlamento europeo el 16 de diciembre de 1999 (CE 141/2000) aprobó el Reglamento de medicamentos huérfanos, que incluía una serie de incentivos para la industria farmacéutica para desarrollar nuevos tratamientos y realizar ensayos clínicos. Se ofrecen exenciones y ayudas científicas para la investigación y comercialización de medicamentos huérfanos, válido para todos los países miembros europeos<sup>15</sup>. El año 2003 la Comisión Europea aprobó el 2º programa de Salud Pública, en el que se plantearon acciones como desarrollar estrategias para el intercambio de información a escala comunitaria o promover la continuidad del trabajo y la cooperación

entre países<sup>16</sup>. En enero de 2008, entró en vigor el Segundo Programa de Acción Comunitaria que tiene como objetivos: 1) Mejorar los cuidados sanitarios de los ciudadanos; 2) Promover la salud, junto con la reducción de las desigualdades en salud; 3) Generar y difundir información y conocimientos sobre salud<sup>17</sup>.

A todos los cambios estructurales en Europa, se suma la implicación de las asociaciones de pacientes, sociedades científicas y personas expertas que, en los últimos años, han logrado que la UE considere a las ER un tema prioritario. Es así que en la actualidad muchos países han logrado situar a las ER en una posición prominente en la agenda de Salud<sup>18-19</sup>, además de promover el interés por mejorar la información sobre las ER, lo que ha potenciado la aparición de registros de pacientes y bases de datos, aunque con coberturas variables<sup>20-22</sup>. Dentro de las estrategias planteadas por los países europeos también se busca la comparabilidad entre los datos de ER, que aporten información de calidad y puedan ser útiles para obtención de indicadores de salud en ER<sup>23</sup>. Completar la información disponible actualmente con otros sistemas de información oficiales de base poblacional contribuirá a aumentar la visibilidad de las ER, además de que permitirán medir las ER como un problema de salud pública<sup>22, 24</sup>. En este sentido, el análisis de estadísticas nacionales o de sistemas de información sanitaria puede aportar información relevante, constituyendo una herramienta útil y fuente de información complementaria, también para el estudio de enfermedades de baja prevalencia. La principal limitación es que estas bases de datos oficiales utilizan sistemas de codificación no adaptados a ER<sup>25</sup>, sino a enfermedades comunes y de mayor prevalencia. A pesar de que las ER están mal representadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), sí es posible rastrear algunas con códigos específicos o ciertos grupos en los que todas las enfermedades incluidas son raras.

## **1.2 Mortalidad y enfermedades raras**

La mortalidad es un importante indicador de salud, siendo su reducción el objetivo de cualquier política de intervención en salud pública. Las tasas de mortalidad son monitorizadas a nivel local y nacional mediante indicadores específicos y obligatorios que miden la situación de salud de cada país. Además, los datos de mortalidad presentan ciertas características básicas que facilitan los estudios comparativos: 1) son homogéneos y siguen criterios de codificación establecidos a nivel mundial, ya que todas las enfermedades están registradas según la CIE; 2) estos criterios CIE están sometidos a revisiones (CIE 9, CIE 10, etc.), pero mantienen continuidad en el tiempo gracias a la relación oficial entre versiones; 3) su universalidad permite la comparación en diferentes ámbitos geográficos; 4) facilitan el estudio de enfermedades a través del análisis de la causa básica de defunción; 5) son datos poblacionales, oficiales y accesibles; 6) permiten contraponer los datos globales y de carácter poblacional a los análisis de letalidad y supervivencia derivados de los registros de pacientes y estudios de series de casos. Las estadísticas de mortalidad son una de las principales fuentes de información sobre la salud, y en muchos países constituyen el tipo de dato de salud más confiable<sup>26-29</sup>.

Por otro lado, los análisis exhaustivos de las causas de defunción contribuyen a identificar diferencias en la distribución de las enfermedades o en la práctica sanitaria, al mismo tiempo que permiten establecer posibles factores de riesgo de enfermedad o defunción<sup>30</sup>. También facilitan la generación de hipótesis sobre la etiología de las

enfermedades y el desarrollo de políticas de planificación sanitaria<sup>31-33</sup>. En este sentido, el seguimiento de las principales causas de defunción es habitual y casi una práctica obligada en todos los países, incluyendo datos agregados a nivel supranacional, como los centralizados por la Organización mundial de la Salud (OMS) o EUROSTAT en el caso de la UE<sup>34-35</sup>. No obstante, esta vigilancia se realiza principalmente sobre enfermedades comunes, siendo aquellas causas menos frecuentes o las enfermedades peor identificadas en la CIE las que se escapan de este seguimiento<sup>30</sup>. Aunque las ER son una causa de defunción importante, el no estar identificadas como tales en los registros de mortalidad administrados por los gobiernos hace que exista una clara falta de visibilidad de las ER como causa de defunción en las estadísticas de mortalidad nacional<sup>36</sup>.

La baja prevalencia de las ER determina ciertas dificultades en su investigación epidemiológica<sup>37-38</sup>. El bajo número de casos, el alto grado de complejidad diagnóstica o su difícil encaje dentro de la CIE son algunas de las limitaciones en el proceso de registro e identificación en los sistemas de información sanitaria<sup>31, 39</sup>. No obstante, la unión de los datos de mortalidad procedentes de varios países puede contribuir a la mejora del conocimiento de algunas ER, al considerar series con mayor número de casos. De esta forma se podrá disponer de datos estandarizados de base poblacional, estables y homogéneos en tiempo y espacio. Por tanto, el análisis de la mortalidad para el conjunto de países europeos facilitará la comparabilidad entre países y podrá aportar información relevante<sup>40</sup>.

### **1.3 Enfermedades raras neurológicas**

La mayoría de los trastornos neurológicos tienen una etiología compleja. Algunas son determinadas genéticamente y en algunos casos otros factores interactúan con la susceptibilidad genética. También hay una serie de ER neurológicas que no tienen una etiología clara y existen muchas incógnitas tanto en su origen como en el tratamiento<sup>41</sup>. Estas ER tienen un fuerte impacto en la morbi-mortalidad, además de constituir una carga para la persona que la padece y su entorno<sup>41-42</sup>. Existen múltiples estudios que coinciden en que las afecciones neurológicas de forma global han experimentado un incremento. Este hecho constituye un problema de salud pública en la actualidad y conlleva la toma de medidas oportunas por parte de los países para poder afrontarlas en un futuro<sup>43</sup>. Gran parte de las enfermedades neurológicas más frecuentes se producen en personas mayores, por lo que se han planteado diversas teorías al respecto, entre ellas se considera que las personas que viven más tiempo están experimentando afecciones que anteriormente no eran evidentes, pues las personas no habían vivido lo suficiente para desarrollar ciertas enfermedades. Este hecho se conoce como efecto gompertziano<sup>44</sup>. Los sistemas de salud de los países han de adaptarse a estos cambios, que constituyen un desafío para la salud pública.

En este sentido, la OMS emprendió una serie de proyectos con el objetivo de aumentar el conocimiento profesional y público de la frecuencia, gravedad y costes de los trastornos neurológicos, así como la necesidad de proporcionar atención neurológica a todos los niveles. Como resultado, se ha hecho evidente la escasez de información, falta de políticas, además de la falta de programas y recursos dirigidos a este grupo de

enfermedades. En respuesta a las intervenciones mencionadas, el estudio epidemiológico de los trastornos neurológicos por parte de la OMS actualmente ha mejorado, ya que los datos de mortalidad son más específicos y es posible analizar la mortalidad en las enfermedades neurológicas más frecuentes, como el Alzheimer<sup>45-46</sup>. Y aunque la visibilidad de las ER neurológicas aún sigue siendo más limitada, estos cambios generales han hecho posible disponer de datos de mortalidad referentes a algunas ER neurológicas a escala europea, lo que permite su estudio.

En el contexto de las ER, se ha descrito que las que afectan al Sistema Nervioso son de las más prevalentes, junto con las malformaciones congénitas, las enfermedades hematológicas y los trastornos metabólicos, además las que más mortalidad producen<sup>10</sup>. Las estimaciones epidemiológicas en la ER igualmente son una aproximación; el último informe de Orphanet sobre revisiones bibliográficas de prevalencia e incidencia en ER entorno europeo, considera que los datos reportados presentan ciertas limitaciones tales como diferentes métodos entre estudios, confusión entre incidencia y prevalencia, y viceversa, así como que los datos engloban a pequeñas regiones con prevalencias altas<sup>5</sup>.<sup>47</sup> Sin embargo, son aportaciones muy significativas para conocer la situación actual de las ER. Por tanto, vincular el impulso que viene dando la OMS a las enfermedades neurológicas en general con la mejora de datos y registros de las ER en Europa es una oportunidad que nos permitirá realizar estudios epidemiológicos relevantes, concretamente de mortalidad en el caso de esta tesis doctoral, en algunas enfermedades raras neurológicas.

## **1.4 Aspectos clínicos y epidemiología**

### **1.4.1 Enfermedad de Huntington**

#### **Aspectos clínicos**

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno de base genética de herencia autosómica dominante. En el mecanismo patológico se encuentra implicada la Huntingtina, una proteína sintetizada a partir de la expansión repetida del trinucleótido CAG, que es generada en el exón 1 del gen IT15<sup>48</sup>. El número de repeticiones de este triplete determinará la aparición de la enfermedad, habiendo una relación inversa entre el número de repeticiones y la edad de presentación<sup>49</sup>. Se consideran rangos normales cuando existen menos de 27 repeticiones del triplete CAG. Entre 27-35 repeticiones son alelos inestables no patológicos, con probabilidad de expansión patológica en la descendencia. Entre 36-39, la penetrancia es incompleta con un 40% de probabilidad de ser asintomático hasta los 65 años. Por último, con más de 40 repeticiones CAG la presencia de manifestaciones clínicas de la EH es inminente<sup>50-52</sup>.

La mayoría de pacientes con EH tiene comprometidas tres áreas que pueden considerarse patognomónicas: síntomas motores, déficit cognitivo y alteraciones psiquiátricas y de conducta<sup>53</sup>. El orden de la aparición de los síntomas es indiferente y a la vez esta condición es la que dificulta el diagnóstico. En la gran mayoría, las manifestaciones se inician en la cuarta década de la vida<sup>54</sup>. Solamente en el 5% la EH aparece antes de cumplir 20 años<sup>55</sup>. En el 25% de los casos, la enfermedad debuta a

partir de los 50 años<sup>56</sup>, y en el 16% son mayores de 60 años, aunque no es raro encontrar inicio de EH en mayores de 80 años<sup>57-58</sup>. Algunos estudios han planteado que la transmisión de alelos intermedios por vía paterna, suelen determinar la edad de presentación más temprana en la descendencia en comparación a los heredados por vía materna<sup>59-62</sup>. En resumen, se distinguen tres variantes:

1. Variante clásica: el inicio de los signos y síntomas se encuentra entre los 30 y 50 años, presenta el cuadro típico que implica trastorno motor, cognitivo y de conducta. La progresión a la muerte es de 20 años aproximadamente<sup>63</sup>.
2. Variante senil: se incluyen en este grupo a las personas que debutan con la EH, a partir de los 55 años en adelante. En este grupo es más habitual el trastorno motor con predominio de corea, las características clínicas de EH de aparición tardía se asemejan a las de EH de mediana edad, pero la enfermedad progresa más lentamente y suele ser menos incapacitante funcionalmente<sup>56</sup>.
3. Variante juvenil: Inicio antes de los 20 años, se dan dos variantes, puede ser infantil si se presenta entre 0 a 10 años y del adolescente entre 11 a 20 años. En la forma juvenil es común encontrar un síndrome acinético rígido, distonía y bradicinesia, cursa con grave deterioro mental. Además, los casos infantiles también pueden presentarse con signos cerebelosos, epilepsia, mioclonía y espasticidad. La supervivencia es menor de 15 años<sup>62-64</sup>.

El mayor número de repeticiones del triplete CAG se relaciona con la evolución más rápida y tórpida de la EH<sup>49</sup>. Además, se ha observado que el progreso de la enfermedad

en los homocigotos es más rápido que los heterocigotos<sup>65</sup>. La progresión de la enfermedad conduce a una mayor dependencia en la vida cotidiana y finalmente a la muerte. La causa más común de fallecimiento es la neumonía, seguido de afecciones cardíacas<sup>66-68</sup>. Las defunciones por suicidio también son una causa importante de fallecimiento en personas con EH<sup>69-70</sup>.

La terapia farmacológica se limita al tratamiento sintomático<sup>71</sup>. Es importante tener en cuenta que lo que se pretende en estos pacientes es reducir los síntomas como la corea, la depresión y la ansiedad<sup>72</sup>, además de minimizar la carga de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Para ello se debe intervenir desde un enfoque multidisciplinar, ya que como se ha mencionado se trata de una enfermedad compleja, que no solo afecta al paciente sino también otros familiares<sup>42, 69, 73</sup>. Se recomienda que intervengan asistentes sociales, genetistas, psicólogos y enfermeros conocedores de la problemática de estos pacientes, además del neurólogo<sup>74</sup>. La búsqueda de un tratamiento eficaz aún no se ha logrado, aunque actualmente existen algunos ensayos clínicos sobre tratamientos sintomáticos. También existe amplia gama de posibilidades terapéuticas que se encuentran en fase de investigación en modelos animales y ensayos clínicos de EH en humanos<sup>75-77</sup>.

Debido a que la EH es un proceso hereditario atribuible a una mutación inestable de transmisión dominante y con muy baja de aparición *de novo*, la inmensa mayoría de pacientes huntingtonianos son hijos de personas afectas. Por tanto, puede prevenirse la propagación vertical de la enfermedad a nuevas generaciones si se realiza el adecuado consejo genético<sup>61, 78</sup>.

## **Epidemiología**

La penetrancia incompleta en la EH hacen que la estimación de la incidencia sea solo una aproximación, debido a que el número de repeticiones CAG determinarían la edad de aparición de la enfermedad, pero el lapso de tiempo en manifestar los primeros síntomas es variable y no existe una pauta clara. En los últimos años se ha mejorado grandemente la identificación de estos pacientes y los registros de esta ER como consecuencia de muchos factores, entre ellos: incorporación de la genética en el diagnóstico, la experiencia ganada tanto de los médicos especialistas como de los no especialistas para detectar personas afectadas, además de que los pacientes son menos estigmatizados y acuden más a los centros de salud, etc. La determinación completa de casos afectados por la EH en áreas geográficas extensas es difícil de registrar<sup>79</sup>. Actualmente, los estudios de estimación de prevalencia entre países difieren ampliamente y son poco comparables, debido a que no usan una metodología homogénea y no se consideran datos nacionales en la mayoría de estudios<sup>80</sup>. Por lo tanto, se habla solo de una aproximación.

La distribución de EH en el mundo en base a la estimación de prevalencia, sitúa las tasas de prevalencias más bajas en Asia 0,40 (IC 95% 0,36-0,44) x 100000 habitantes. En Norteamérica, Oceanía y Europa occidental las prevalencias promedio se encuentran en 7,33; 5,63 y 3,69 x 100000 respectivamente. Los estudios de incidencia de EH refieren rangos de incidencia en Asia entre 0,05-0,16 x 100000 por año y en Europa, Norteamérica y Australia fluctúa entre 0,11 a 0,80 x 100000 por año<sup>47, 80-81</sup>. En cuanto a

los estudios de base poblacional que reflejan la mortalidad por EH se han realizado a nivel nacional en USA y, en Europa, únicamente en España y Austria<sup>82-85</sup>.

### **1.4.2 Ataxias hereditarias**

Las ataxias hereditarias (AH) son un grupo de ER genéticas que cursan con trastornos neurodegenerativos que, por lo general, conllevan el deterioro progresivo de la marcha y la discapacidad permanente<sup>86</sup>. La presentación clínica, estudio genético y clasificación es muy heterogénea. Pueden heredarse de forma autosómica dominante (ADCA) o recesiva (ARCA), ligadas al cromosoma X, de origen mitocondrial o ser debidas a errores congénitos del metabolismo, y también se han descrito casos de presentación esporádicos<sup>87-91</sup>. Los estudios genéticos han favorecido la identificación de subtipos de AH, si bien siguen existiendo aproximadamente un 40% en las que aún no se ha identificado la causa<sup>92</sup>.

### **Clasificación**

El patrón de herencia planteada por Mendel permite diferenciar a las ataxias en ADCA y ARDA. Antes no se conocía mucho acerca de su etiología de esta ER, únicamente se trataba de un trastorno atáxico y del movimiento que se caracterizan por una herencia vertical, que afectaba a generaciones sucesivas. Las ataxias que compartían síntomas similares sin antecedentes se las conocía como ataxias idiopáticas. Los cambios en la clasificación de este grupo de ER han sido constantes. En 1982 Harding clasificó a las AH por la semejanza de la presentación clínica y la edad de presentación de las ataxias.

Por lo general, las ARCA suelen tener un inicio precoz y se inician en menores de 20 años, y la edad de presentación en las ADCA es tardía, en mayores de 20 años. Harding propuso tres categorías en las ADCA: El tipo I que agrupo a las ataxias acompañadas de degeneración de otro sistema neuronal; el tipo II ataxia con degeneración de la retina (SCA7) y el tipo III síndrome cerebeloso puro. También incorporó el termino IDCA para referirse a la ataxia esporádica del adulto<sup>93</sup>. Sin embargo, la complejidad de la enfermedad puede hacer que incluso miembros de una misma familia presenten clínica diferente o que diferentes patologías presenten la misma clínica. La genética molecular ha logrado establecer una cierta correlación entre el fenotipo y genotipo, lo que ha permitido implantar nuevas formas de clasificar a las ataxias. Actualmente se consideran dos grandes grupos entre las ADCA: las ataxias espinocerebelosas (SCA), y las seis formas de ataxias episódicas (EA). En 1993 se describió el primer tipo de SCA1, de ahí en adelante la lista ha ido incrementando. A cada nuevo SCA descubierto se le adjudica cronológicamente un número, y en la actualidad se han detectado más de 30 SCA<sup>94-95</sup>. En cuanto a las EA se han descrito 1-7<sup>96</sup>.

De igual forma que en la clasificación de las ADCA, los criterios para clasificar las ARCA han sido muy discutidos. La clasificación de Harding se basaba en el concepto de ataxia degenerativa con causa desconocida. Un nuevo método basado en criterios topográficos y fisiopatológicos para ARCA fue planteado por Koenig, clasificando a las ARCA por la clínica en: ataxia sensorial y espinocerebelar, ataxia cerebelosa con polineuropatía sensoriomotora y ataxia puramente cerebelosa que no incluye la ataxia de Friedreich (FRDA) ni la ataxia telangiectasia (AT)<sup>97</sup>. Los avances en el conocimiento de los mecanismos genético hacen ahora posible modificar la clasificación de Harding.

Los últimos intentos de clasificación se basan en mecanismos, entre los que destacan: 1) mitocondrial; 2) metabólica; 3) reparación defectuosa del ADN; 4) plegamiento y degradación anormal de proteínas; 5) canalopatías. Esta clasificación se encuentra aún inconclusa, ya que la patogénesis de varios trastornos aún es desconocida<sup>98</sup>.

A pesar de la complejidad y controversia en la clasificación de este grupo de ER, la comprensión del comportamiento de cada enfermedad ha hecho que cada una sea estudiada individualmente o en grupo bajo el término AH. Además, los avances médicos han aclarado ciertas características de la forma de herencia de las AH, por lo que, actualmente, a las dos formas de herencia mendeliana clásica se le agregan las ligadas al cromosoma X y las mitocondriales, además de conceptos como penetrancia, anticipación y variabilidad genética.

### **Aspectos clínicos**

En lo que respecta a la clínica las SCA suelen tener un inicio de presentación tardío, los diferentes grupos SCA comparten muchos síntomas y signos, entre las manifestaciones iniciales más frecuentes se encuentran los trastornos de la marcha o ataxia troncal 68%, la disartria 14%, ataxia no especificada 16%, diplopía 7%, mareos 8%, el temblor postural, ataxia de extremidades, deterioro de habilidad de las manos y parkinsonismos cada una aproximadamente de 4%. Se han encontrado hasta 22 formas clínicas de inicio de enfermedad en el subtipo SCA3<sup>99</sup>. Algunos subtipos debutan más a menudo con síntomas no cerebelosos, como SCA7 con discapacidad visual, el subtipo SCA17 puede debutar con parkinsonismo, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo; y DRPLA

con retraso en el desarrollo alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. El grupo SCA causadas por expansión de repeticiones CAG en regiones codificantes (PolyQ) es la más frecuente entre las ADCAs, en este grupo se encuentran SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 y DRPLA<sup>100</sup>. El grupo PolyQ presenta las características de la EH y la atrofia muscular espino bulbar, siendo esta última una enfermedad de las conocidas como de la motoneurona. El inicio de las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad dependerán del número de repeticiones de triplete CAG, generalmente por encima de 37-40 repeticiones, aunque se ha visto inicio de manifestaciones en la SCA6 con 21-30 repeticiones<sup>101</sup>, y en la SCA3 son necesarias más de 50 repeticiones<sup>102</sup>. También es propio de este grupo la anticipación, como consecuencia de un aumento de las repeticiones CAG que pasan el umbral haciéndolas más inestables, hecho que se asocia con que en la siguiente generación se manifieste a menor edad y de forma más agresiva<sup>103</sup>. En lo que respecta a la progresión de la enfermedad, algunos estudios refieren que la expectativa de vida es menor en la SCA1 en comparación a SCA2 y SCA3<sup>104</sup>. También se ha relacionado la forma de inicio juvenil con grandes expansiones, y con transmisión paterna. Es particularmente importante mencionar que en el SCA7 se pueden dar transmisiones paternas de alelos inestables entre 28-35 repeticiones CAG<sup>105</sup>.

Otro grupo menos frecuente son las SCA causadas por expansión en regiones no codificantes, como la SCA8 que se caracteriza por una progresión de enfermedad típicamente lenta sin disminución aparente de la vida útil<sup>106-107</sup>. SCA10, a diferencia de otras, se acompaña de convulsiones<sup>105</sup>. En SCA12 el primer síntoma habitualmente es temblor de acción en los brazos, que se puede acompañar de temblor de la cabeza, a

veces, bradicinesia y neuropatía sensorial. En SCA36 es característico encontrar síntomas espinocerebelosos a partir de la cuarta o quinta década, asociados con signos afectación de la motoneurona superior (MNS) y la motoneurona inferior (MNI)<sup>108</sup>.

La categoría de las SCA por mutaciones convencionales en genes específicos o segmentos genómicos muestran frecuentemente una ataxia cerebelosa más pura, lo cual es congruente con el hecho de que los fenómenos histopatológicos parecen más restringidos al cerebelo. Se encuentran en este grupo SCA5, SCA11, SCA13, SCA14, SCA15/16, SCA18, SCA19/22, SCA20, SCA23, SCA26, SCA27, SCA28 y SCA35<sup>103,109</sup>.

Otros tipos de SCA mucho menos frecuentes, como SCA4, SCA18, SCA19, SCA21, SCA22, SCA23, SCA25, SCA26 y SCA30. Los mecanismos implicados en la génesis de estas ataxias no están del todo claros.

De forma general la mayoría de las ARCA son de inicio temprano. La edad de presentación y la supervivencia es variable para cada ARCA: la AT es la más temprana con presentación a los 2 años (1-8 años) y a los 20 años la tasa de supervivencia es de 53,4%; en la ataxia con apraxia oculomotora (AOA) la edad de presentación es de 6 años (1-19 años); 17 años en la ataxia cerebelosa de inicio temprano con retención del tendón retenido (EOCA) y la tasa de supervivencia del 77% a los 30 años<sup>104, 110-111</sup>. En la FRDA la edad de presentación y la sobrevida dependerá del número de repeticiones GAA. Según una asociación encontrada, la edad de presentación de FRDA se adelanta en 2,3 años por cada 100 repeticiones del alelo pequeño GAA<sup>112</sup>. La edad media de inicio de síntomas en la FRDA en Europa se encuentra en 13 años y la duración de la

enfermedad es de 14,6 años (5-41 años), la media de repeticiones GAA es de 638<sup>112-114</sup> y la supervivencia a los 30 años es de 61%<sup>115-116</sup>.

Los fenotipos clínicos varían desde síndromes predominantemente cerebelosos hasta la neuropatía sensoriomotora. Los trastornos oftalmológicos, los movimientos involuntarios, las convulsiones, la disfunción cognitiva, las anomalías esqueléticas y los trastornos cutáneos, entre otros, también están presentes. Las ARCA se asocian generalmente con la neuropatía sensoriomotora periférica, especialmente con la pérdida de propiocepción y sentido de la vibración, igualmente la arreflexia es más común en las ARCA, en contraste con las ADCA.

En su gran mayoría las AH carecen de terapias que modifiquen la historia natural de la enfermedad<sup>116-118</sup>. Se investiga en ensayos clínicos para poder ser usados en algunas SCA. Los avances se han producido en especial en las SCA polyQ<sup>119</sup>. Tratamientos más precisos en las SCA pueden lograrse gracias a los avances en el conocimiento de la genética<sup>88, 120</sup> lo que podría dar lugar a conseguir terapéuticas en un futuro, a través de agentes farmacológicos dirigidos sobre mecanismos patogénicos específicos<sup>121-123</sup>. El tratamiento de las ARCA se ha centrado en la FRDA, aunque las guías de manejo en los pacientes con FRDA no están del todo claras y existe poco nivel de evidencia. La mayoría de recomendaciones están basadas en opinión de expertos y buena práctica clínica<sup>124</sup>. Se sugiere que los pacientes con FRDA tengan evaluación y tratamiento cardiaco, control de la diabetes mellitus y tratamiento ortopédico<sup>116</sup>, pese a que no se cuenta con evidencia científica con resultados beneficiosos objetivos. La terapia física, la logopedia y la terapia ocupacional se recomiendan a menudo en pacientes con AH

con el fin de minimizar la dependencia y disminuir algunas complicaciones motoras secundarias<sup>117</sup>.

## **Epidemiología**

Los estudios de prevalencia de AH son poco comparables entre países. Sin embargo, son de gran utilidad por que aportan datos relevantes sobre esta ER en contextos locales o nacionales. Nos pueden aportar una aproximación a la situación de AH en Europa: algunos estudios locales refieren que las prevalencias de AH más altas se encuentran en el Valle de Aosta en Italia (1981-1991) y en la región de Cantabria en España (1974-1986), con valores de 10,5 y 10,6 x 100000 habitantes respectivamente<sup>125-126</sup>. Prevalencias más bajas (4,8 x 100000 habitantes) se han encontrado en la región de Molise (1989) y Turín (1982) en Italia<sup>127-128</sup>. La distribución de la prevalencia europea según el tipo de herencia, en las ADCA se encuentran entre 0,9 x 100000 habitantes en el Valle de Aosta en Italia (1981-1991) y 8,0 al noreste de Inglaterra (2001)<sup>125, 129</sup>. Las ARCA entre 0,6 en Padua Italia (2002) y 5,3 en Alsace en Francia (2002-2008)<sup>130-131</sup> y las prevalencias descritas por AH esporádicas se encuentran entre 1,2 x 100000 habitantes en Viana de Castelo, Portugal (1993) a 6,9 x 100000 habitantes en Valle de Aosta, Italia (1981-1991)<sup>125, 132</sup>. En cuanto a las ataxias mitocondriales, los POLG1 y MIRAS son una causa común de ataxia en Escandinavia y raros en otras regiones europea<sup>133</sup>, aunque ciertos estudios refieren que las ataxias mitocondriales POLG1 son algo comunes en los pacientes de ataxia de Europa Central<sup>134</sup>.

La baja frecuencia y el gran número de ER incluidas en el grupo de las AH dificulta el estudio epidemiológico, además de la variabilidad de los estudios europeos de prevalencia que hace que sean poco comparables, tanto en el aspecto temporal y en la cobertura geográfica pequeña, como en la metodología empleada. El estudio de los datos de mortalidad aportará más homogeneidad y podrían ayudar visualizar mejor tanto la distribución como el comportamiento de este grupo de ER en Europa. Son pocos los estudios base poblacional que reflejan la mortalidad nacional de las AH<sup>135-136</sup> y ninguno europeo.

### **1.4.3 Enfermedades de la motoneurona**

#### **Aspectos clínicos**

Las enfermedades de la motoneurona (EMN) incluyen un grupo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por la pérdida progresiva de las neuronas motoras en la corteza motora, el tronco y la médula espinal. No está clara la etiología de este grupo de ER<sup>137-138</sup> que incluyen: la atrofia muscular progresiva (AMP), enfermedad familiar de neurona motora (EFMN), esclerosis lateral amiotrófica o primaria (ELA) y parálisis bulbar progresiva (PBP).

La ELA es la patología más frecuente de este grupo, ya que entre el 85 al 90% de los pacientes con EMN tienen ELA<sup>137-139</sup>. Se trata de una enfermedad debilitante, progresiva, de carácter neurodegenerativo, secundaria a la afectación de las MNS y MNI. La edad de inicio de enfermedad en forma general ocurre entre la sexta y séptima

década de vida. El curso es progresivo y fatal que lleva a la muerte en la mayoría de los casos en un corto plazo. Tiene una media de 24 meses de supervivencia, muy pocos casos llevan a vivir más de 5 años<sup>140-141</sup>. Es más común en hombres que en mujeres<sup>142</sup> y en la mayoría de los casos se presenta de forma esporádica. Entre un 5 a 10% son heredadas, la mayoría de forma AD. Los factores de riesgo en ELA no están del todo establecidos, sin embargo, se han planteado una serie de características que se encuentran asociadas, tales como: la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares de ELA, la presencia de una mutación gen relacionada con la ER, áreas geográficas determinadas como la isla de Guam (Islas Marianas) y la península Kii en Japón<sup>137</sup>. Se han considerado múltiples factores de riesgo que estarían implicados en el desarrollo de esta enfermedad, si bien ninguno de ellos es concluyente.

Tampoco los mecanismos patogénicos están claros. La primera mutación asociada a ELA se encontró en la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa (SOD1) en el cromosoma 21q22; otras mutaciones encontradas asociadas a ELA esporádico y familiar son TARDBP, FUS, OPTN, VCP, UBQLN2, C9ORF72, PFN1, CREST, SRCAP<sup>143-144</sup>. La genética ha mostrado que una misma mutación puede producir tanto el tipo esporádico o familiar. También se han observado ciertas mutaciones en los genes SOD1 (p.D90A, p.I113T), ANG (p.K17I), FUS/TLS (p.R521H), TARDBP (p.N352S), y CHMP2B (p.R69Q) que no son exclusivas de ELA, ya que se han encontrado en otras patologías como AMP y demencia fronto-temporal DFT<sup>145-146</sup>.

Existen diferentes formas de inicio de las ENM, clásicamente se consideran tres tipos:

1. Inicio espinal: La característica clínica inicial en estos casos es la debilidad de una extremidad, puede ser la mano o una pierna, produciéndose después la afectación progresiva de otras zonas, con una extensión generalmente por continuidad.
2. Inicio bulbar: La clínica de inicio en este caso es la disartria y la disfagia, apareciendo a continuación la debilidad del cuello y respiratoria y más tardíamente la de las extremidades.
3. Inicio respiratorio: Es la menos frecuente. La clínica de inicio en este caso es la insuficiencia respiratoria, apareciendo más tardíamente la debilidad en las extremidades.

Las características clínicas dependerán de la afección de la motoneurona superior o inferior, tal y como se describe en la Tabla 1. El diagnóstico de ELA es clínico, basado en el cumplimiento de los criterios de El Escorial<sup>147-148</sup>. Con objeto de incrementar la sensibilidad de estos criterios, se establecieron los criterios de Awaji-shina, que han demostrado aumentar la sensibilidad diagnóstica sin reducir la especificidad. Los criterios de Awaji fundamentalmente dan mayor peso a las alteraciones neurofisiológicas para el diagnóstico de la alteración de MNI<sup>149</sup>.

**Tabla 1.** Características clínicas según la MN afectada:

<b>Motoneurona superior MNS</b>	<b>Motoneurona inferior MNI</b>
Parálisis Espástica	Parálisis Flácida
Amiotrofia por desuso	Amiotrofia llamativa Hay pérdida de masa muscular
Hiperreflexia	Hiporeflexia o arreflexia
No Fasciculaciones	Fasciculaciones llamativas
Respuesta plantar Extensora	Respuesta plantar Flexora

Ninguna ER de este grupo hasta la fecha cuenta con tratamiento curativo y, desde su inicio, está basado en medidas paliativas de control de síntomas. Se vienen usando fármacos que disminuyen la liberación del glutamato, que al parecer produce un moderado incremento de la supervivencia en ELA<sup>150</sup>. El tratamiento sintomático de la enfermedad, medidas de soporte y rehabilitación, entre otros, son fundamentales para incrementar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, el seguimiento y tratamiento de este tipo de pacientes en unidades multidisciplinarias ha supuesto una de las medidas más importantes en los últimos años. Múltiples ensayos clínicos se vienen desarrollando, pero ninguno es concluyente. Existen ciertas mutaciones relacionadas con el desarrollo de ELA familiar y esporádica, en las que se puede intervenir con el consejo genético, ya que hay mutaciones en su mayoría de transmisión AD implicadas en la génesis de la enfermedad<sup>151</sup>.

**Epidemiología**

Según refiere una revisión bibliográfica con artículos de prevalencia e incidencia entre 1995-2011, la incidencia y prevalencia más alta de ELA en Europa se encuentra en Las Islas Faroe y la más baja en la antigua Yugoslavia (3,6 y 8,0 vs 0,5 y 1,1 x 100000 respectivamente). Sin embargo, esta revisión hace referencia a que los estudios son muchos, pero están enmarcados en pequeños territorios y que es necesario disponer de datos más homogéneos<sup>140</sup>. El comportamiento de esta enfermedad puede ser aprovechada para aportar información relevante en estudios epidemiológicos. Los estudios de mortalidad son especialmente fiables en este contexto, ya que al ser una enfermedad letal con progresión poco modificable y del corto tiempo entre el inicio de la enfermedad y la muerte, la mortalidad se puede comportar como un indicador de incidencia<sup>152-153</sup>. Actualmente, la mayoría de los estudios de mortalidad se han realizado sobre ELA, buscando la posible asociación algún factor de riesgo ambiental. En menor proporción se han realizado los estudios de tendencia<sup>154-155</sup>. Sin embargo, todos estos estudios están enmarcados dentro de áreas geográficas concretas y muy pocas a nivel nacional<sup>154-158</sup>. En la presente tesis doctoral se realizará un estudio que englobará al conjunto de países europeos lo que aportará información relevante y permitirá aproximarnos a la situación actual en los diferentes países europeos, ya que los criterios más homogéneos facilitan la comparabilidad.



## **CAPÍTULO II**

***JUSTIFICACIÓN- HIPÓTESIS- OBJETIVOS***





## **2.1 Justificación**

A diferencia de lo que ocurre en enfermedades que afectan a gran cantidad de personas, las ER son difíciles de investigar y existe muy poca información documentada sobre su epidemiología. Sin embargo, el auge que están tomando estas enfermedades en la actualidad, hace que muchos países las incluyan en la agenda de salud<sup>19</sup>. De igual forma, se ha logrado promover el interés por mejorar la información sobre las ER, lo que ha potenciado la aparición de registros de pacientes y bases de datos, aunque con cobertura variable<sup>159-160</sup>. Dentro de las estrategias planteadas por los países europeos también se pretende que estos registros aporten información de calidad y puedan ser monitoreados comportándose como indicadores de salud en ER<sup>10</sup>. Paralelamente la OMS desde el 2012, reconfiguró la notificación de las causas de fallecimiento y pasó de los grupos más globales, a una categorización mucho más detallada de las causas. Algunas de las enfermedades neurológicas raras actualmente son consideradas dentro de este grupo. Por tanto, la mejora de los registros de las ER y el mayor detalle de las causas de mortalidad aportadas por la OMS son una oportunidad para contar con datos más precisos. En este sentido, el análisis de las estadísticas nacionales de mortalidad puede aportar información relevante, constituyendo una herramienta útil y fuente de información complementaria, también para el estudio de enfermedades de baja prevalencia. La mortalidad por causa específica es, sin duda, una de las métricas fundamentales de la salud de la población. Las tasas y el número de personas que mueren, donde, a qué edad, y de qué, es punto de referencia en la evaluación de las políticas de salud, la planificación de las intervenciones y la priorización de la investigación para las nuevas tecnologías de la salud, contribuyen a identificar diferencias en la distribución de las enfermedades o en la práctica sanitaria, al mismo tiempo que permiten

establecer posibles factores de riesgo de enfermedad o defunción. El análisis de las tendencias temporales y la variabilidad geográfica de la mortalidad asociada a causas de defunción concretas proporcionan un importante resumen de si la sociedad está o no progresando en la reducción de la carga de mortalidad y dónde es preciso intervenir<sup>31</sup>. Por lo tanto, estudiar la mortalidad de las ER es un componente necesario para el análisis y vigilancia de la situación actual.

## **2.2 Hipótesis**

Hipótesis nulas:

- 1) Los países europeos cuentan con características similares tanto en estructura sociocultural como en sistemas de salud, por lo que no es esperable encontrar grandes diferencias entre países en la mortalidad por enfermedades raras neurológicas (enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona).
  
- 2) La esperanza y calidad de vida ha aumentado en los países europeos, prolongando la vida de la población general. Es esperable que esta mejora se vea reflejada en la mortalidad asociada a la enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona entre países europeos.



## **2.3 Objetivos**

### **2.3.1 Objetivo General**

El objetivo de la tesis es conocer la situación de la mortalidad asociada a las siguientes ER neurológicas en Europa: enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona.

### **2.3.2 Objetivos Específicos**

Para cada una de las enfermedades seleccionadas, los objetivos específicos son:

- Determinar las tasas de mortalidad europeas, conociendo además la mortalidad por grupo de edad y su distribución por sexo.
- Analizar las tendencias de la mortalidad y valorar su posible cambio temporal, teniendo en cuenta el sexo, de forma global y por país.
- Estudiar los patrones geográficos, mediante la representación cartográfica de la variabilidad europea, y detectar qué países presentan un riesgo de defunción significativamente por encima o por debajo de lo esperado para el total de Europa.



# CAPÍTULO III

## *MATERIAL Y MÉTODOS*





### **3.1 Fuente, recolección y selección de datos**

La base de datos de Mortalidad de la OMS cuenta con datos de mortalidad reportados por los países a nivel mundial. Comprende el total de las muertes registradas en los sistemas nacionales de registro civil y la causa fundamental de defunción que se define como "la enfermedad o condición que inició a la secuencia de eventos mórbidos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal". La causa fundamental de defunción está codificada por la autoridad nacional pertinente, de acuerdo con las normas de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)<sup>27, 35</sup>. La base de datos contiene el número de defunciones por país, año, sexo, grupo de edad y causa de muerte desde 1950. Se incluyen sólo los países que informan de los fallecimientos debidamente codificados de acuerdo con la CIE. Todos los archivos son accesibles en formato ASCII.

#### **Criterios de inclusión:**

Se seleccionaron las defunciones de los países europeos, ya que la cobertura de la mortalidad entre estos países es muy similar y comprende el 100% de las defunciones del registro civil<sup>161</sup>. Además, se incluyen únicamente los países que reportan datos de mortalidad según la CIE 10ª revisión (CIE 10). En la Tabla 2 se puede observar el año en el que los países empiezan a declarar las defunciones con el código CIE 10<sup>162</sup>.

La siguiente fase consistió en seleccionar los países con datos de defunción de años consecutivos para las ER neurológicas objeto de esta tesis, y así abarcar la mayor cantidad de países con series temporales similares.

**Tabla 2.** Año en el que los países europeos empiezan a declarar con CIE 10

<b>País</b>	<b>Año en el que empieza a declarar mortalidad con código CIE 10</b>
Alemania	1998
Austria	2002
Bélgica	1998
Bulgaria	2005
Chipre	1999
Croacia	1997
Dinamarca	1997
Eslovaquia	1996
Eslovenia	1997
España	1999
Estonia	1997
Finlandia	1996
Francia	2000
Irlanda	2007
Islandia	1996
Italia	2003
Letonia	1996
Lituania	1998
Luxemburgo	1998
Malta	1996
Noruega	1996
Países Bajos	1996
Polonia	1999
Portugal	2002
Reino Unido	2001
República Checa	1997
República de Moldavia	1996
Rumanía	1999
Serbia	1998
Suecia	1997
Suiza	1996

Fuente: OMS

Se seleccionaron los fallecimientos en cuya causa de defunción figuraba:

- Enfermedad de Huntington (EH): código G10 de la CIE 10.
- Ataxias hereditarias (AH): código G11 y se han seleccionado los subtipos G11.1 (Ataxia cerebelosa de iniciación temprana), G11.2 (Ataxia cerebelosa de iniciación tardía) y G11.9 (Ataxias hereditarias no especificadas).
- Enfermedades de la motoneurona (EMN): código G12.2, que incluye la atrofia espinal progresiva, enfermedad familiar de neurona motora, esclerosis lateral amiotrofia/primaria y parálisis bulbar progresiva.

**Criterios de exclusión:**

Aquellos países con menos de 25 defunciones en el periodo de estudio fueron excluidos del análisis de tendencias por país, para reducir la fluctuación aleatoria de las tasas anuales. De tal forma, en el estudio de la EH se excluye a Letonia y República de Moldavia, y en la AH a República Checa, Croacia, Luxemburgo, Lituania y Hungría. Finalmente, el número de países seleccionados y el periodo para cada enfermedad rara neurológica se muestra en la Tabla 3.

Los datos de población también se extrajeron de la base de datos OMS europea en función de los países y periodos establecidos para el análisis de mortalidad. En todos los países seleccionados, las defunciones y población se estratificaron en 19 grupos de edad (<1 año, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 años y >85 años).

**Tabla 3.** Países seleccionados por enfermedades raras neurológicas.

Países	Localización geográfica	Enfermedad de Huntington 2001-2012	Ataxias Hereditarias 2000-2012	Enfermedades de la motoneurona 2001-2013
Dinamarca	Norte	x	x	*
Finlandia	Norte	x	x	x
Noruega	Norte	x	x	x
Reino Unido	Norte	x	*	x
Suecia	Norte	x	x	x
Alemania	Oeste	x	x	x
Bélgica	Oeste	x	x	x
Francia	Oeste	x	x	x
Países Bajos	Oeste	x	x	x
Luxemburgo	Oeste		x	x
Suiza	Oeste	x	x	x
Austria	Oeste	*	*	*
España	Sur	x	x	x
Malta	Sur	x		x
Hungría	Este	x	x	x
Polonia	Este	x	x	x
Rep. Checa	Este	x	x	x
Rep. de Moldavia	Este	x		
Rumanía	Este	x	x	x
Letonia	Noreste	x		
Lituania	Noreste	x	x	x
Serbia	Sureste	x		
Croacia	Sureste	x	x	x

(\*) Países incluidos únicamente en la representación cartográfica

### 3.2 Análisis estadísticos

Se analizan tres aspectos de la mortalidad de las ER neurológicas seleccionadas: la distribución de las defunciones por edad y sexo, la evolución temporal y la distribución geográfica de riesgos de mortalidad.

#### 3.2.1 Cálculo de tasas de mortalidad

##### Tasas de mortalidad específicas (TME):

Para valorar las defunciones en función de la edad se han calculado las tasas específicas por edad (TME). El cálculo se ha realizado para el conjunto de países y el periodo

correspondiente a cada enfermedad rara neurológica. Además, se estratificó por sexo en las enfermedades de la motoneurona, debido a que estudios previos inciden en la diferencia entre sexo.

$$TME_i = \frac{\sum(d_x + d_{x+1} + \dots + d_{x+n})_i}{\sum(p_x + p_{x+1} + \dots + p_{x+n})_i} \times 10^{(n)}$$

Donde

- *d* = número de defunciones
- *p* = población
- *i* = grupo de edad
- *x* = año de inicio del estudio
- *x+n* = último año del estudio

Para el análisis de tendencias se han calculado las TME por año y para las curvas de edad en el tiempo se obtuvieron los resultados por trienios (2001-2003, 2004-2006, 2007-2009 y 2010-2012).

### **Tasas de mortalidad ajustada por grupo de edad (TAE):**

La estandarización de la edad es uno de los métodos clave para controlar las diferentes distribuciones de edades entre las poblaciones o con el tiempo. El cálculo de la tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE) tienen en cuenta la estructura etaria de los países europeos analizados. Para la estandarización o ajuste se seleccionó la población estándar europea<sup>163</sup>. Todas las tasas se expresaron por 1000000 habitantes, con un intervalo de confianza (IC) 95%.

$$TAE_{x-y} = \sum_{i=x}^y \left[ \left( \frac{d_i}{p_i} \right) \times 1000000 \times \left( \frac{p_{EU_i}}{\sum_{j=x}^y p_{EU_j}} \right) \right]$$

Donde

- $d$  = número de defunciones
- $p$  = población
- $i$  y  $j$  = grupo de edad
- $p_{EU}$  = población estándar europea
- $y$  = número total de grupos de edad

Para el cálculo de los Intervalos de confianza se calculó el error estándar (EE) según la siguiente formula:

$$EE_{TAE} = \sqrt{\sum_{i=x}^y \left( \frac{p_{EU_i}}{\sum_{j=x}^y p_{EU_j}} \right)^2 \times \left( \frac{d_i}{p_i^2} \right) \times 1000000}$$

$$IC_{inferior} = TAE - EE \times 1,96$$

$$IC_{superior} = TAE + EE \times 1,96$$

- TAE promedio europea, se calcula a partir del total de defunciones del grupo de países en periodo correspondiente. También se estratifica por sexo.
- TAE por país, se calcula a partir del total de defunciones del periodo para cada país seleccionado. También se estratifica por sexo.
- TAE por año, se calcula a partir del total de defunciones por año. También se estratifica por sexo.
- TAE por año y país, se calcula a partir de las defunciones anuales de cada uno de los países individualmente. También se estratifica por sexo.

### **3.2.2 Análisis de tendencias**

Para identificar los periodos en el que se produjeron cambios significativos en la tasa de mortalidad, se aplicó el modelo de regresión de Joinpoint. Se ha calculado las tendencias a partir de las TAE y TME calculadas previamente. Se han establecido hasta un máximo de dos puntos de cambio máximo permitido según los periodos estudiados, utilizando el método de Hudson's, y se determinó el mejor ajuste del modelo<sup>164</sup>, según el test de permutación de Monte Carlo<sup>165</sup>.

El análisis de Joinpoint permite calcular tanto el Porcentaje de Cambio Anual (PCA) como el Porcentaje Promedio Cambio Anual (PPCA). La utilidad de este análisis por segmentos log lineales unidos, aporta información de posibles puntos de cambio durante el periodo analizado. Este análisis utiliza criterios estadísticos para determinar cuándo y con qué frecuencia se produce un cambio y busca el modelo de punto de unión que mejor se ajuste a los datos. Permite determinar cuánto tiempo el PCA se mantuvo constante y cuando cambió. Por otro lado, el PPCA es una medida resumida de la tendencia sobre un intervalo fijo, que permite usar un solo número para describir los PCA promedio durante un período de varios años. Es válido incluso si el modelo de punto de unión indica que hubo cambios en las tendencias durante esos años. Se calcula como un promedio ponderado de las PCA del modelo, con los pesos iguales a la longitud del intervalo PCA.

El PCA responde a la siguiente formula:

$$\text{Log}(R_y) = b + b1 y$$

*Log(Ry)* es el logaritmo natural de la tasa en el año (*y*), *y b* la pendiente.

$$\begin{aligned}
 & PCA \text{ del año } (y) \text{ al año } (y+1) + \left[ \frac{R_{y+1} - R_y}{R_y} \right] \times 100 \\
 &= \frac{[e^{b_0 + b_1(y+1)} - e^{b_0 + b_1(y)}]}{e^{b_0 + b_1(y)}} \times 100 \\
 &= (e^{b_1} - 1) \times 100
 \end{aligned}$$

Para el cálculo del PPCA  $b_i$  representa los coeficientes de pendiente para cada segmento en el intervalo deseado de años, y el  $w_i$  la longitud de cada segmento en el rango de años, entonces:

$$\begin{aligned}
 & PCA_i = \{e^{b_i} - 1\} \times 100 \\
 & PPCA_i = \left\{ e \left[ \frac{\sum w_i b_i}{\sum w_i} \right] - 1 \right\} \times 100
 \end{aligned}$$

### 3.2.3 Razón de mortalidad estandarizada

Se ha realizado el cálculo de la Razón de mortalidad estandarizada (RME), pues se busca conocer el riesgo existente para cada país en función a la población europea en el periodo de estudio correspondiente. La RME es un indicador ampliamente utilizado, que permite comparar las defunciones observadas ( $d$ ) con las defunciones esperadas ( $E$ ). Los cálculos se han realizado sobre los datos seleccionados para cada enfermedad rara neurológica (Tabla 3). Para el cálculo de muertes esperadas se ha generado la tasa estándar europea. El numerador es el total de defunciones de todos los países incluidos en el periodo por grupo de

edad ( $dEU$ ), el denominador es la sumatoria de la población de esos mismos países por grupo de edad para el mismo periodo ( $pEU$ ).

La fórmula aplicada para el cálculo de las muertes esperadas es:

$$E = \sum_{i=x}^y \frac{dEU_i}{pEU_i} \times p_i$$

Donde

- $dEU$  = Total defunciones del periodo
- $pEU$  = Total de población para el mismo periodo que las defunciones
- $i$  = grupo de edad
- $p$  = población por país mismo periodo
- $y$  = número total de grupos de edad

Finalmente se realiza el cálculo de la RME por país ( $j$ ) y se calcula el IC mediante la aproximación de Byar<sup>166</sup>.

$$RME_j = \frac{\sum E_j}{\sum d_j}$$

$$IC_{superior} = (d_j + 1) \times \left( 1 - \frac{1}{9 \times (d_j + 1)} + \frac{1,96}{3 \times \sqrt{(d_j + 1)}} \right)^3 / E$$

$$IC_{inferior} = d_j \times \left( 1 - \frac{1}{9 \times d_j} - \frac{1,96}{3 \times \sqrt{d_j}} \right)^3 / E$$

### **3.2.4 Representación cartográfica de los riesgos de mortalidad**

La representación cartográfica de los RME permite visualizar mejor los resultados y facilitar comprensión de la posible variabilidad entre los países y/o regiones europeas.

### **3.3 Programas utilizados**

El análisis estadístico y el cálculo de las tasas de mortalidad (TAE y TME), RME e intervalos de confianza se han realizado con el software estadístico Stata versión 12; el análisis de tendencia se realizó mediante el programa Joinpoint Regression Program 4.4.1.1.3 del National Cancer Institute (USA)<sup>167</sup> y, finalmente, para la representación cartográfica se ha utilizado ArcGIS, versión 9.3.1<sup>168</sup>.

# CAPÍTULO IV

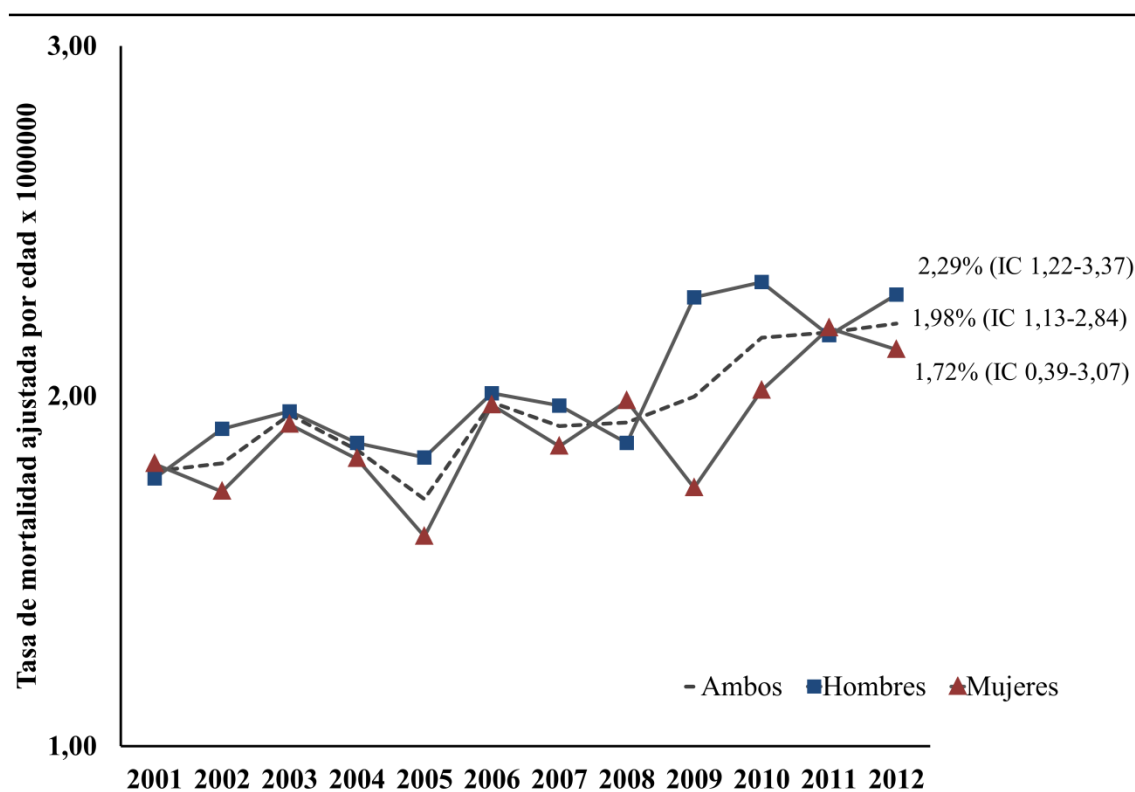
## RESULTADOS





#### 4.1 Mortalidad debida a la enfermedad de Huntington

Se identificaron 11342 fallecimientos debidos a enfermedad de Huntington (EH) en Europa durante el periodo 2001-2012, correspondiendo el 64% de estos casos a tres países: Alemania, Reino Unido y Francia. En cuanto a la distribución por sexo, el 48 % son hombres y el 52 % mujeres, con tasas ajustadas por edad (TAE) de 2,03 y 1,90 x 1000000 habitantes respectivamente. Para el total de Europa, la TAE promedio por EH es 1,96 x 1000000 (IC 95% 1,83-2,10). La mortalidad incrementó para ambos sexos, pasando de 1,79 x 1000000 en 2001 a 2,21 x 1000000 en 2012 (Figura 1).

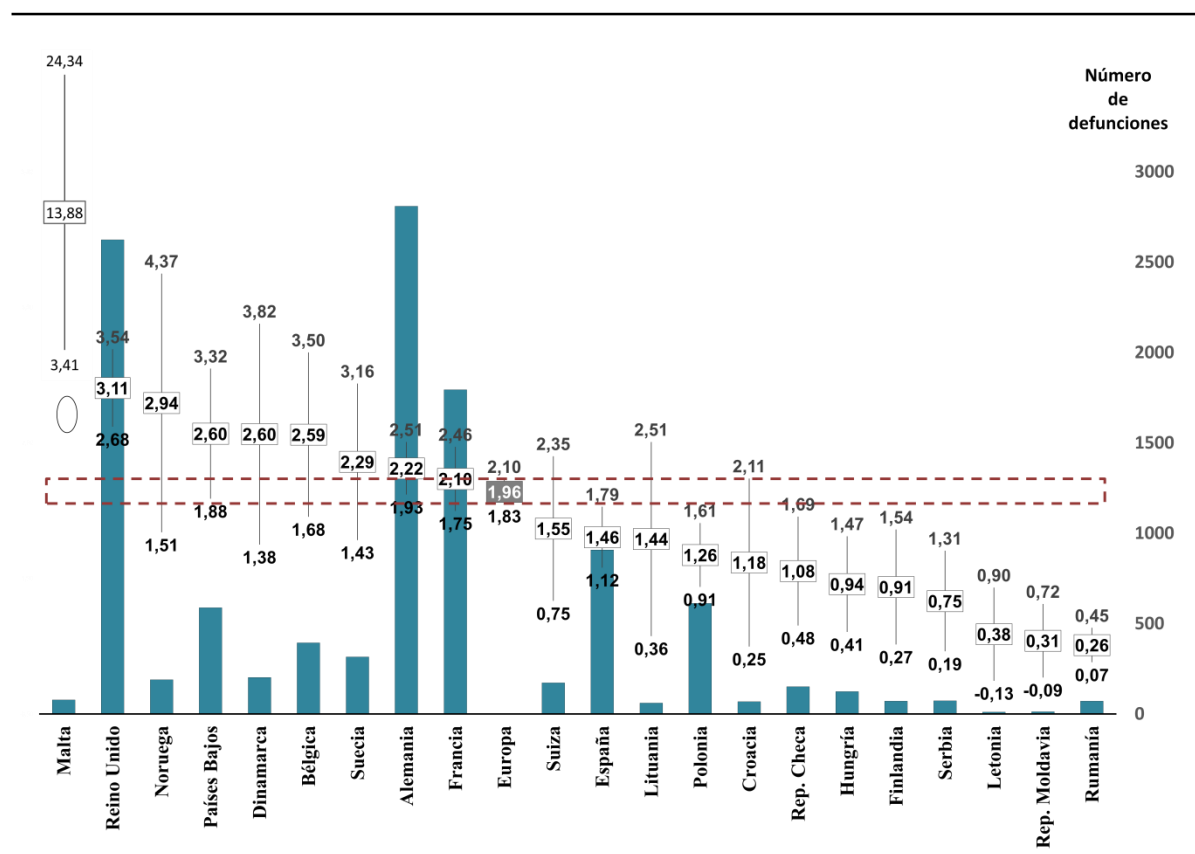


**Figura 1.** Tendencia de mortalidad debida a la EH, en Europa. Periodo 2001-2012.

Este aumento de la mortalidad en Europa tiene un promedio porcentual anual de cambio (PPAC) de 2001 a 2012 del 1,98% (IC 95% 1,13-2,84) para ambos sexos, del 1.72% (IC

95% 0,39-3,07) en mujeres y del 2,29% (IC 95% 1,22-3,37) en hombres. Estos valores de PPAC son estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

La mortalidad por países y sus respectivos IC se ha representado en la Figura 2. Destaca Malta, cuya tasa de mortalidad es la más alta de Europa 13,88 x 1000000 (IC 95% 3,41-24,34) y, junto a Reino Unido, se encuentra por encima de la media europea 1,96 (IC 95% 1,83-2,10 x 1000000). Por lo contrario, España, Polonia, República Checa, Hungría, Finlandia, Serbia, Letonia, República de Moldavia y Rumanía se encuentran por debajo de la media europea. El número y TAE de mortalidad por sexo y país se observa en la Tabla 4.

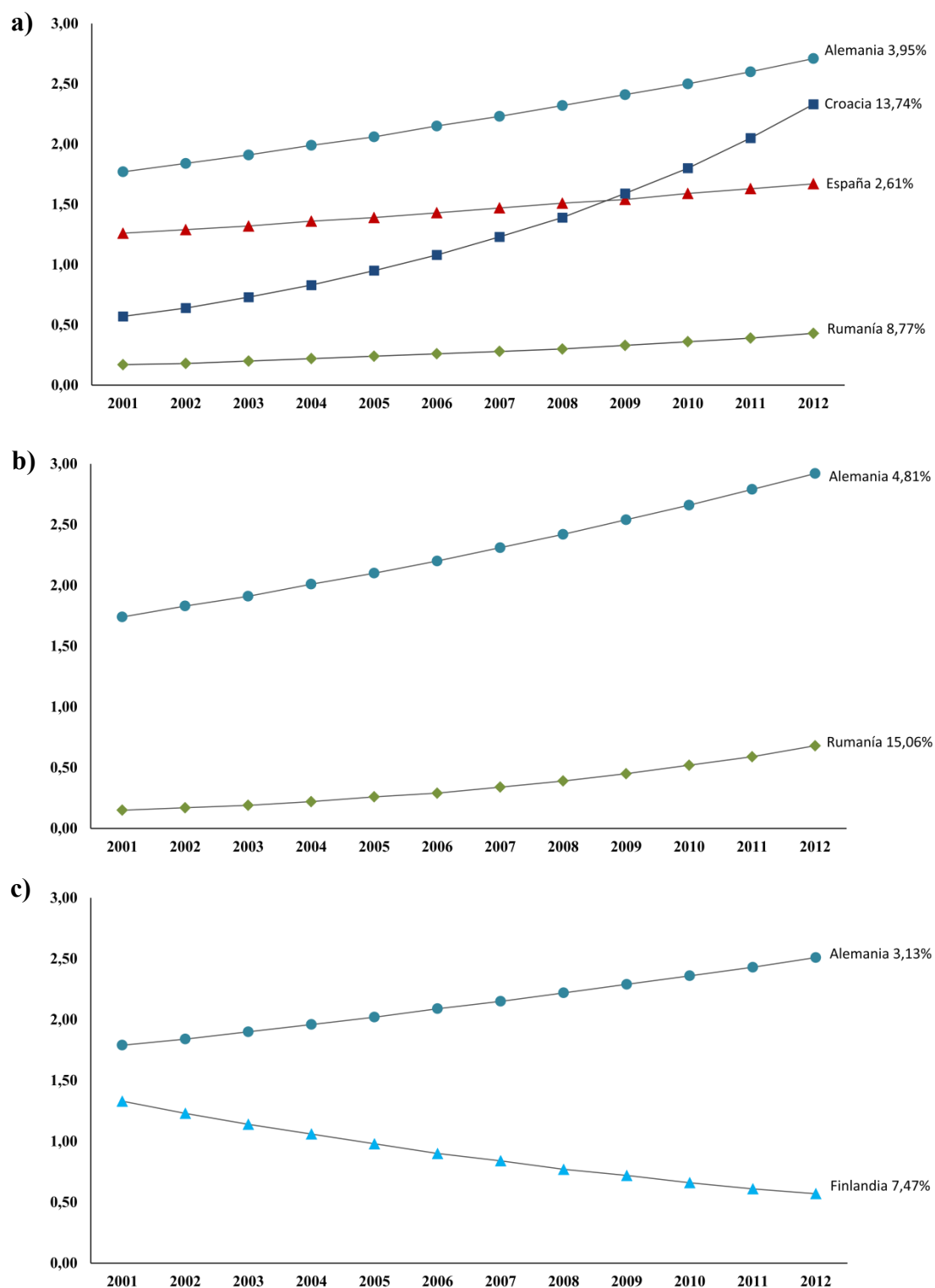


**Figura 2.** Número de defunciones (barras), TAE x 1000000 (valores en recuadro) y su IC al 95% (líneas), en la EH por país. El recuadro horizontal punteado representa la TAE promedio europea y su IC 95%. Periodo 2001-2012.

**Tabla 4.** Número de defunciones (N°), TAE e IC 95%, debida a la EH por país y sexo. Periodo 2001-2012.

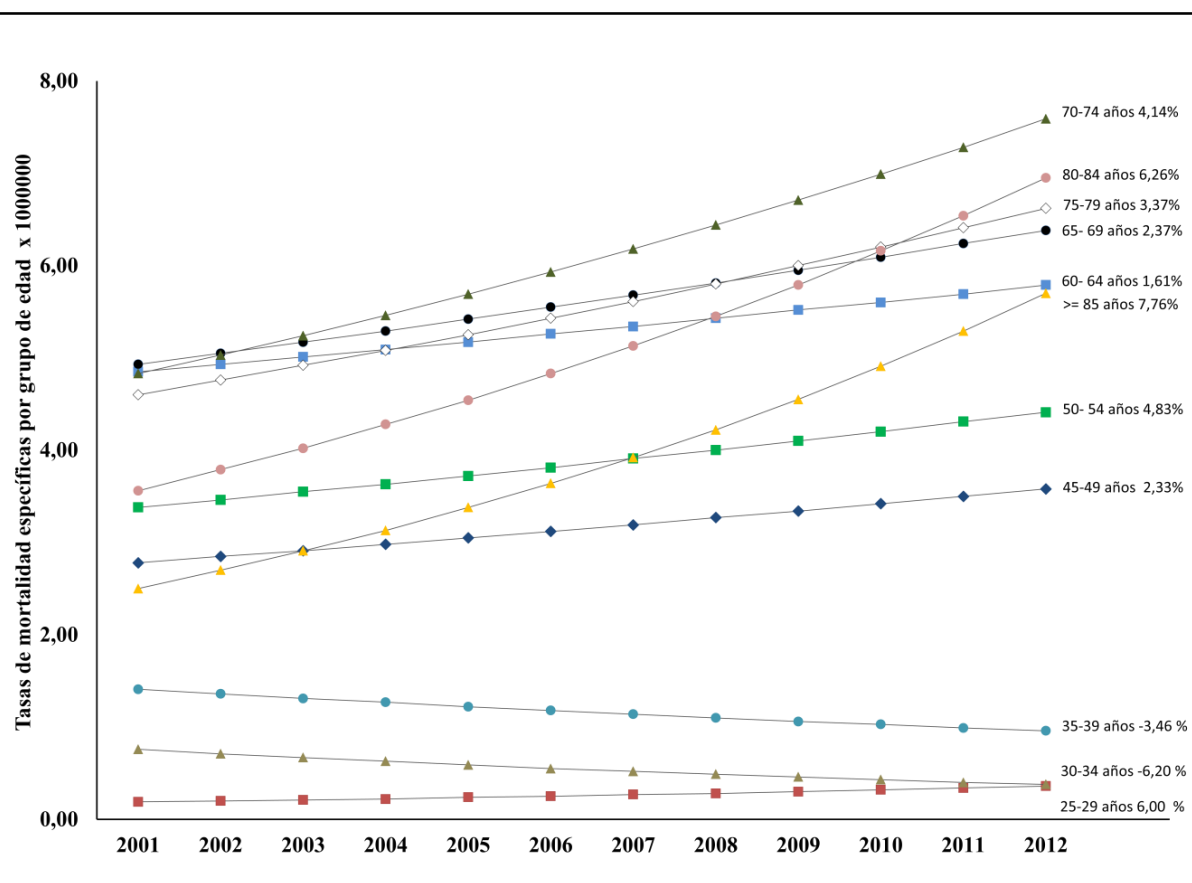
País	Ambos			Hombres			Mujeres			
	TAE	IC (95%)	N°	TAE	IC (95%)	N°	TAE	IC (95%)	N°	
Malta	13,88	(3,41-24,34)	78	15,08	(0,29-29,87)	40	12,69	(-0,07-25,45)	38	
Reino Unido	3,11	(2,68-3,54)	2624	3,35	(2,71-3,99)	1327	2,88	(2,30-3,45)	1297	
Noruega	2,94	(1,51-4,37)	190	3,11	(1,02-5,20)	95	2,84	(0,97-4,71)	95	
Dinamarca	2,60	(1,38-3,82)	203	2,37	(0,76-3,99)	88	2,81	(1,03-4,60)	115	
Países Bajos	2,60	(1,88-3,32)	589	2,65	(1,57-3,73)	287	2,57	(1,63-3,51)	302	
Bélgica	2,59	(1,68-3,50)	394	2,44	(1,18-3,71)	176	2,74	(1,44-4,05)	218	
Suecia	2,29	(1,43-3,16)	316	2,31	(1,10-3,52)	151	2,26	(1,06-3,46)	165	
Alemania	2,22	(1,93-2,51)	2810	2,30	(1,88-2,72)	1370	2,14	(1,74-2,53)	1440	
Francia	2,10	(1,75-2,46)	1795	2,11	(1,59-2,62)	832	2,10	(1,62-2,59)	963	
Suiza	1,55	(0,75-2,35)	173	1,39	(0,32-2,46)	71	1,69	(0,57-2,82)	102	
España	1,46	(1,12-1,79)	908	1,62	(1,10-2,14)	465	1,30	(0,87-1,73)	443	
Lituania	1,44	(0,36-2,51)	61	1,30	(0,10-2,70)	24	1,52	(0,10-2,92)	37	
Polonia	1,26	(0,91-1,61)	613	1,10	(0,61-1,58)	248	1,39	(0,89-1,89)	365	
Croacia	1,18	(0,25-2,10)	69	1,05	(0,09-2,20)	29	1,28	(0,06-2,51)	40	
Rep. Checa	1,08	(0,48-1,69)	152	1,04	(0,14-1,93)	68	1,14	(0,37-1,91)	84	
Hungría	0,94	(0,41-1,47)	125	0,87	(0,13-1,61)	53	1,02	(0,31-1,72)	72	
Finlandia	0,91	(0,27-1,54)	72	1,02	(0,01-2,02)	37	0,81	(0,13-1,49)	35	
Serbia	0,75	(0,19-1,31)	74	0,69	(0,04-1,43)	33	0,80	(0,02-1,59)	41	
Letonia	0,38	(-0,13-0,90)	11	0,40	(0,29-1,09)	5	0,37	(-0,18-0,91)	6	
Rep. Moldavia	0,31	(-0,09-0,72)	13	0,39	(0,31-1,09)	7	0,26	(-0,1-0,62)	6	
Rumanía	0,26	(0,07-0,45)	72	0,27	(0,01-0,52)	34	0,27	(-87,92-0,54)	38	
<b>TOTAL</b>	<b>1,96</b>	<b>(1,83-2,10)</b>	<b>11342</b>	<b>1,90</b>	<b>(1,73-2,10)</b>	<b>5440</b>	<b>2,03</b>	<b>(1,84-2,20)</b>	<b>5902</b>	

Los países que presentaron tendencia temporal creciente para ambos sexos entre 2001-2012 se representan en la Figura 3a y corresponden a: Alemania, Croacia, España y Rumania. En la Figura 3b se observa la tendencia de mortalidad en hombres, con un incremento en Alemania y Rumanía de 4,81 y 15,06% anual respectivamente. En mujeres, la mortalidad aumenta en Alemania (3,13%) y disminuye en Finlandia (-7,47% anual) (Figura 3c).

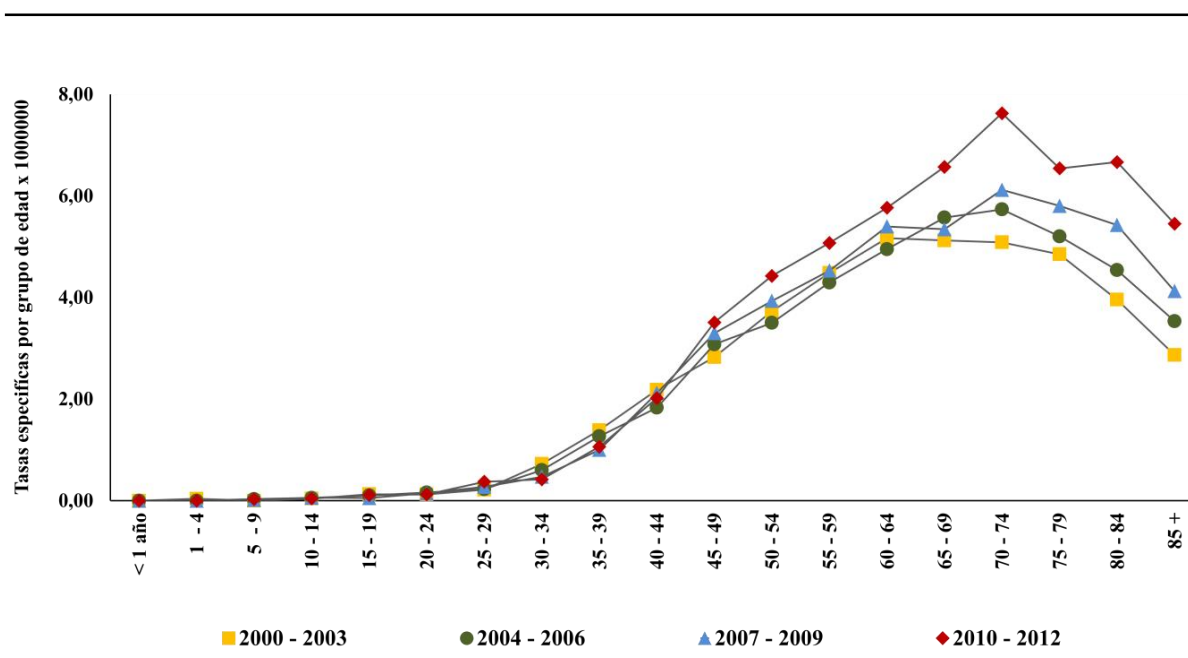


**Figura 3.** Tendencias de mortalidad en la EH por país, 2001-2012: **a) ambos sexos; b) hombres** y **c) mujeres**. Únicamente se muestran los países con (PPAC) significativos ( $p < 0,05$ ).

Las tendencias encontradas entre 2001-2012 por grupo de edad se representan en la Figura 4, donde se observa una disminución de la mortalidad en el tramo entre los 30 y 39 años, desde 45 años hasta más de 85 años se ha evidenciado el incremento porcentual anual de la mortalidad en todos los grupos de edad desde 2001 al 2012. El mayor incremento se encontró entre los 80-84 años y en mayores de 85 años (6,26 y 7,76% anual, respectivamente). En la Figura 5 se representa la mortalidad debida a EH por grupo de edad y periodo.



**Figura 4.** Tendencias de mortalidad por grupo de edad en la EH, en ambos sexos. Periodo 2001-2012. Únicamente se muestran los grupos de edad con (PPAC) significativos ( $p < 0,05$ ).



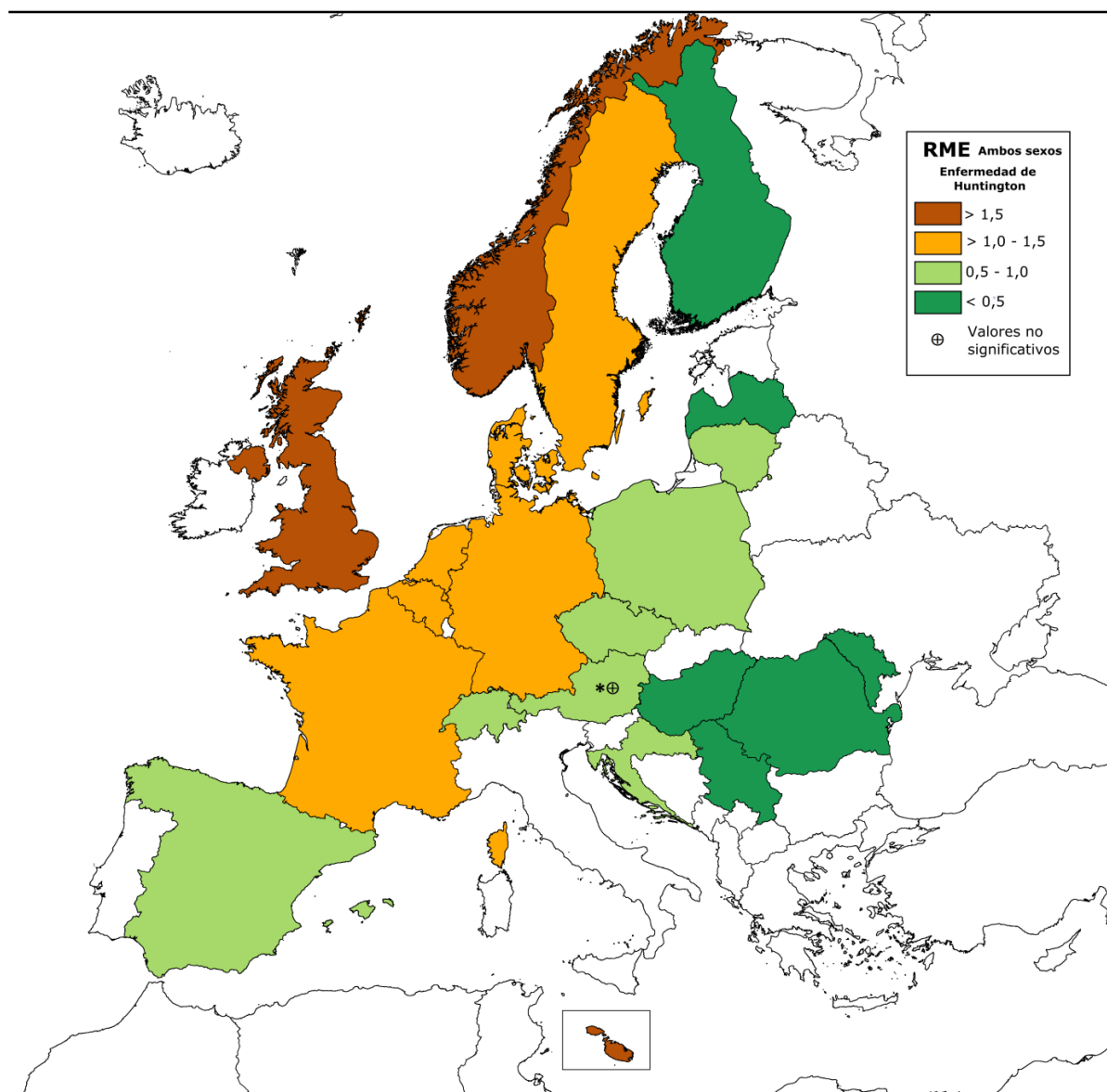
**Figura 5.** Mortalidad debida a la EH en diferentes grupos de edad. Se muestra la tasa específica por grupo de edad en cuatro periodos: 2001-2003; 2004-2006; 2007-2009 y 2010-2012.

En relación a la variabilidad geográfica, el riesgo más alto en Europa lo presenta Malta (RME 7,12), seguida de Reino Unido y Noruega con riesgos superiores a 1,50 (Figura 6 y Tabla 5). Dinamarca, Países Bajos, Bélgica, Suecia, Alemania y Francia también presentan riesgos por encima de lo esperado, pero menos marcados (RMEs 1,07-1,34). Por último, en los países de Europa oriental (RMEs 0,13-0,69), en Suiza, España (RMEs 0,81 y 0,75 respectivamente) y Finlandia (RME 0,48) el riesgo de mortalidad es significativamente inferior al esperado para Europa. La distribución geográfica por sexo es prácticamente igual a lo mencionado para ambos sexos, a excepción de Dinamarca que presenta mayor riesgo en mujeres 1,51 (IC 1,24-1,81), véase Tabla 5 y Figuras 7 y 8.

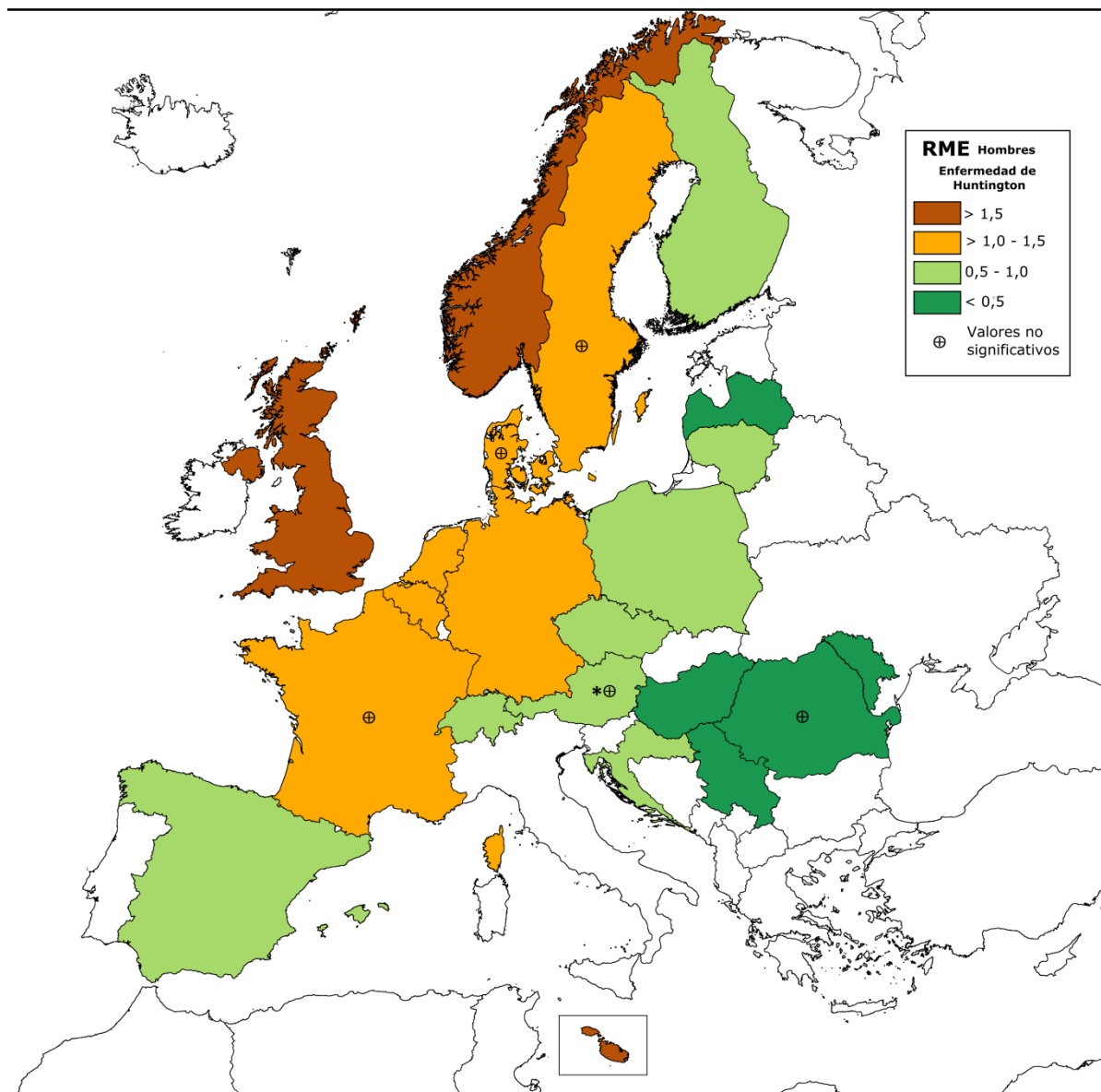
**Tabla 5.** Comparación de los riesgos de mortalidad por EH en Europa 2001-2012

País/ Riesgo	Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) 2001 - 2012		
	Ambos (IC 95%)	Hombres (IC 95%)	Mujeres (IC 95%)
<b>Muy alto riesgo (&gt;1,50)</b>			
Malta (S)	7,12(5,63-8,89)	7,46(5,33-10,16)	6,79(4,80-9,32)
Reino Unido (N)	1,60(1,53-1,66)	1,66(1,57-1,75)	1,54(1,45-1,62)
Noruega (N)	1,54(1,33-1,78)	1,55(1,26-1,90)	1,53(1,24-1,87)
<b>Alto riesgo (&gt;1,00- 1,50)</b>			
Dinamarca (N)	1,34(1,17-1,54)		1,51(1,24-1,81)
Países Bajos(W)	1,33(1,22-1,44)	1,31(1,16-1,47)	1,34(1,20-1,51)
Bélgica (W)	1,32(1,20-1,46)	1,22(1,05-1,41)	1,42(1,24-1,62)
Suecia (N)	1,22(1,09-1,36)		1,26(1,07-1,46)
Alemania(W)	1,13(1,09-1,17)	1,14(1,08-1,20)	1,12(1,06-1,18)
Francia (W)	1,07(1,02-1,12)		1,10(1,03-1,17)
<b>Bajo Riesgo (1,00-0,50)</b>			
Suiza (W)	0,81(0,70-0,95)	0,69(0,54-0,87)	
España(S)	0,75(0,70-0,80)	0,80(0,73-0,87)	0,71(0,65-0,78)
Lituania (NE)	0,69(0,53-0,89)	0,64(0,41-0,95)	
Polonia (E)	0,63(0,58-0,68)	0,55(0,48-0,62)	0,70(0,63-0,77)
Croacia (SE)	0,55(0,43-0,69)	0,50(0,33-0,71)	0,59(0,42-0,81)
Rep. Checa (E)	0,54(0,45-0,63)	0,51(0,39-0,64)	0,56(0,45-0,70)
<b>Muy bajo Riesgo&lt;0,50</b>			
Finlandia (N)	0,48(0,37-0,60)	0,51(0,36-0,70)	0,44(0,31-0,62)
Hungría (E)	0,45(0,37-0,53)	0,42(0,32-0,55)	0,47(0,36-0,59)
Serbia (SE)	0,34(0,27-0,43)	0,32(0,22-0,45)	0,36(0,26-0,50)
Letonia (NE)	0,18(0,09-0,32)	0,20(0,06-0,46)	0,17(0,06-0,36)
Rep. Moldavia (E)	0,16(0,09-0,28)	0,20(0,08-0,40)	0,14(0,05-0,30)
Rumanía (E)	0,13(0,10-0,16)	0,13(0,09-0,18)	0,13(0,09-0,18)

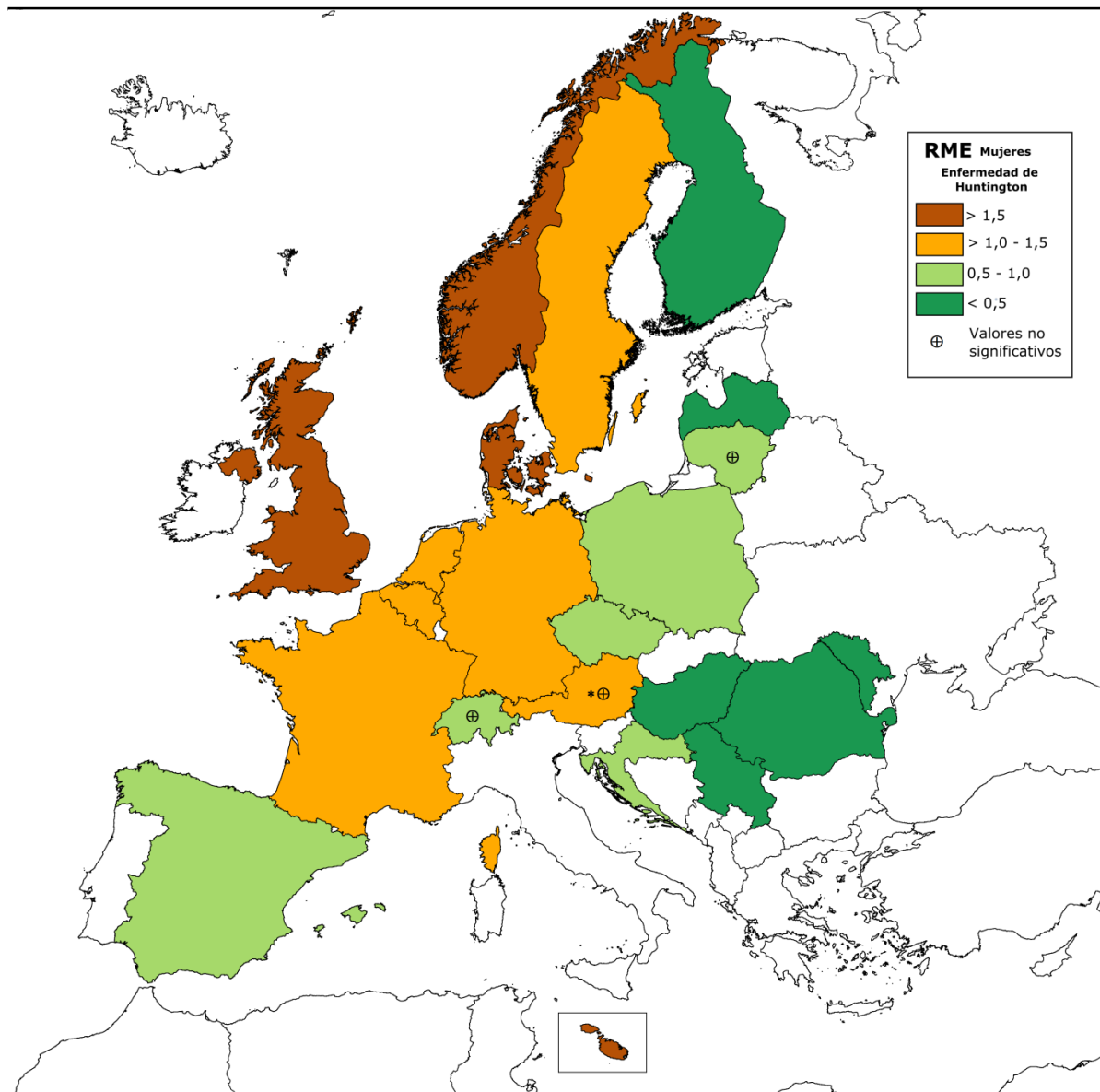
Sólo se muestran RME significativos. W: oeste, E: este, S: sur y N: norte



**Figura 6.** Distribución geográfica en Europa 2001-2012: Riesgos de mortalidad debida a la EH en **ambos sexos**. El símbolo (\*) representa a Austria con otro periodo de estudio 2002-2013.



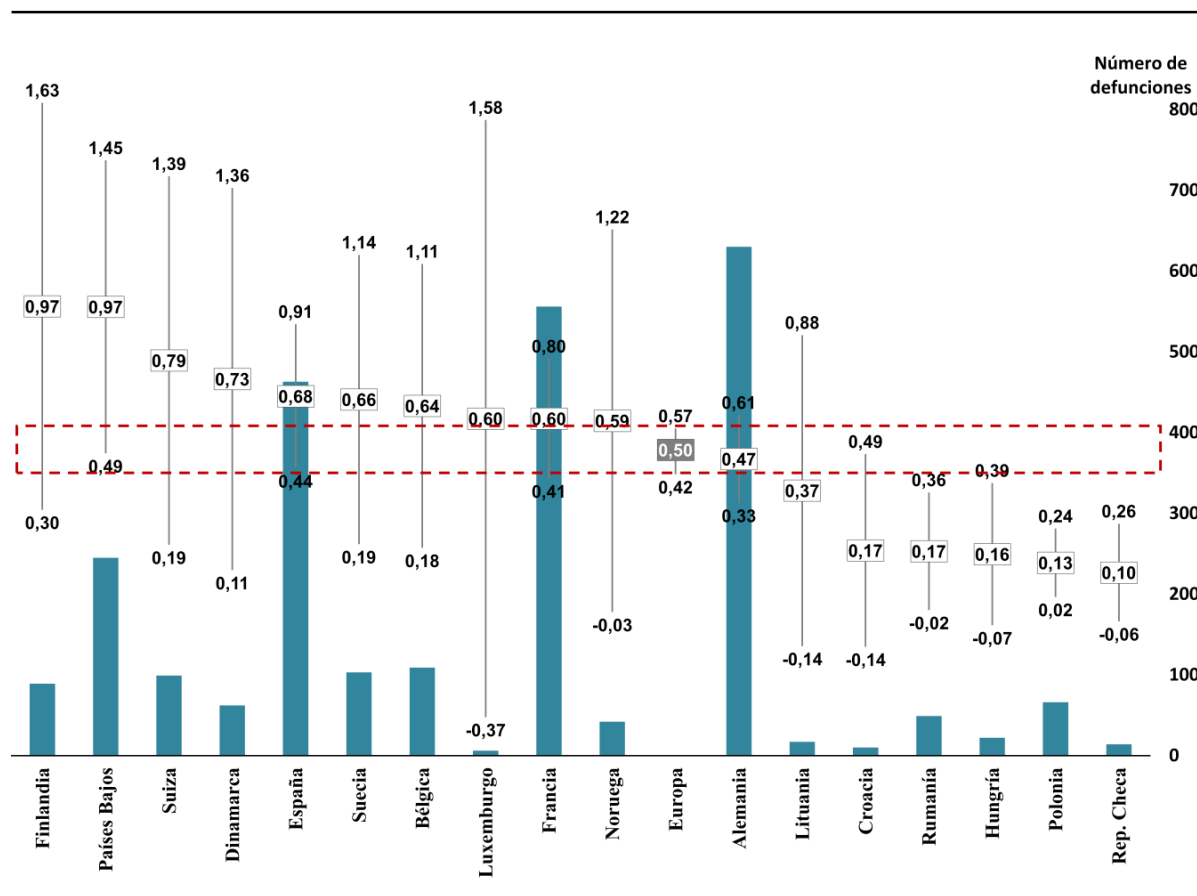
**Figura 7.** Distribución geográfica en Europa 2001-2012: Riesgos de mortalidad debida a EH en **hombres**. El símbolo (\*) representa a Austria con otro periodo de estudio 2002-2013.



**Figura 8.** Distribución geográfica en Europa 2001-2012: Riesgos de mortalidad debida a la EH en **mujeres**. El símbolo (\*) representa a Austria con otro periodo de estudio 2002-2013.

### 4.2 Mortalidad debida al grupo de ataxias hereditarias

Se identificaron 2582 fallecimientos debidos a ataxias hereditarias (AH) en Europa, durante el periodo 2000-2012, correspondiendo el 52 % a hombres y el 48% a mujeres, con TAE 0,55 (IC 95% 0,44-0,68) y 0,44 (IC 95% 0,34-0,54) x 1000000 habitantes respectivamente. En la Figura 9, se muestra la mortalidad por AH por países en orden decreciente y su relación con la TAE promedio europea 0,50 (IC 95% 0,42-0,57 x 1000000). Se puede apreciar que Rumanía, Hungría, Polonia y República Checa presentan las tasas de mortalidad más bajas de Europa.



**Figura 9.** Número de defunciones (barras), TAE x 1000000 (valores en recuadro) y su IC al 95% (líneas), en AH global por país. El recuadro horizontal punteado representa la TAE promedio europea y su IC. Periodo 2000-2012.

En lo que respecta los diferentes subtipos de AH, 1210 defunciones corresponden al grupo de AH de presentación temprana, 294 a AH de presentación tardía y 1078 a AH no especificadas (Tabla 6).

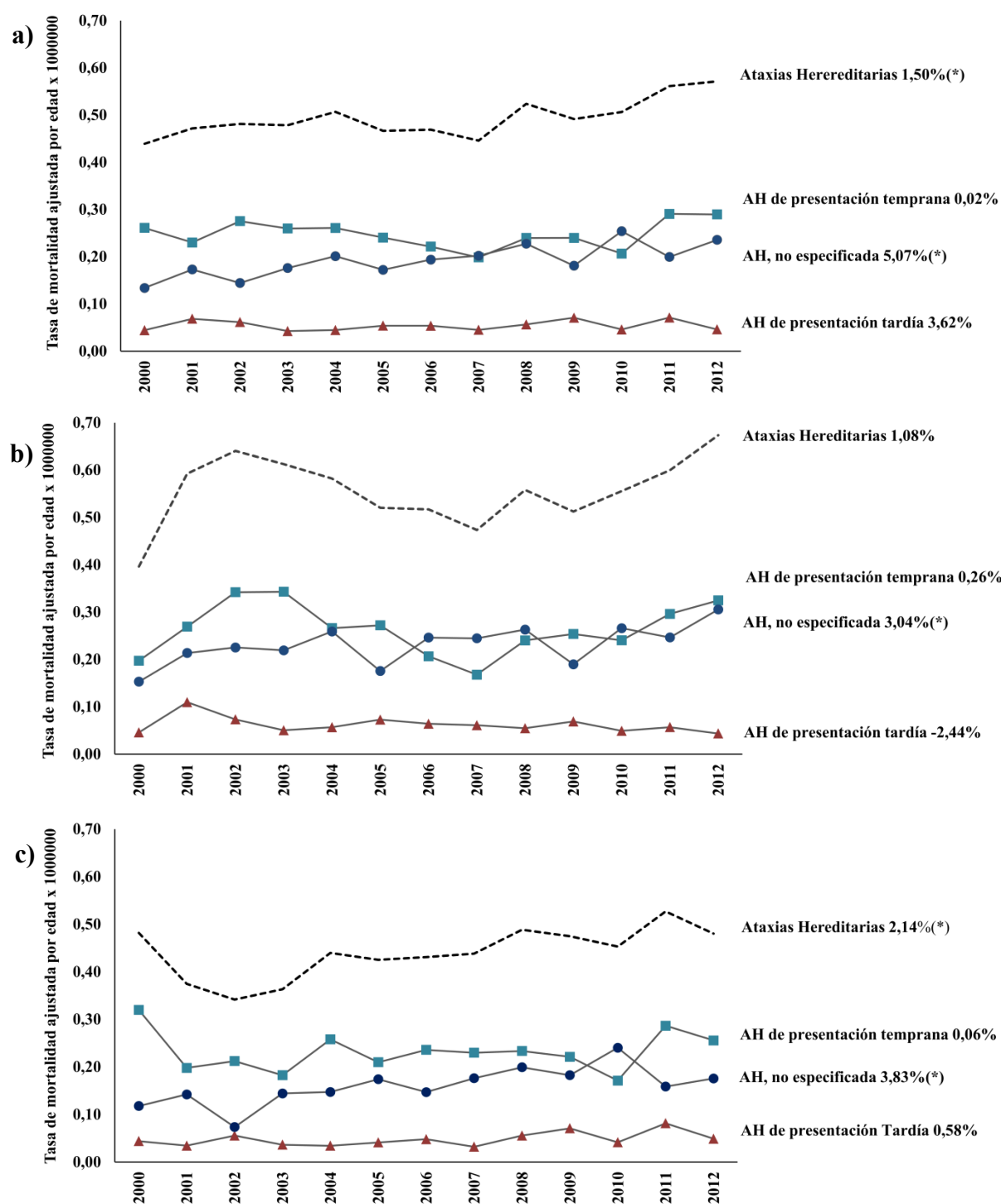
**Tabla 6.** Número de defunciones (N°), tasa ajustada por edad (TAE) x 1000000 e IC 95%, por subtipos de AH.

Subtipo de AH	Ambos			Hombres			Mujeres		
	TAE	IC (95%)	N°	TAE	IC (95%)	N°	TAE	IC (95%)	N°
AH de presentación temprana	0,25	(0,19-0,30)	1210	0,27	(0,18-0,35)	610	0,23	(0,16-0,30)	600
AH de presentación tardía	0,05	(0,03-0,08)	294	0,06	(0,03-0,10)	150	0,05	(0,02-0,08)	144
AH, no especificadas	0,19	(0,15-0,24)	1078	0,23	(0,16-0,30)	573	0,16	(0,11-0,22)	505
<b>TOTAL</b>	<b>0,50</b>	<b>(0,42-0,57)</b>	<b>2582</b>	<b>0,55</b>	<b>(0,44-0,68)</b>	<b>1333</b>	<b>0,44</b>	<b>(0,34-0,54)</b>	<b>1249</b>

Los grupos de edad en los que se concentra el mayor número de fallecimientos varía en función del subtipo de AH: AH presentación temprana presentan el 30% de la mortalidad entre los 45-59 años, las AH de presentación tardía el 41% entre los 60-74 años, y las AH no especificadas presentan el 43% de defunciones entre los 65-79 años. El incremento de la mortalidad para el conjunto de AH entre los 70-74 años fue 5,42% anual y para los mayores de 85 años de 12,19% anual. Lo que significa que las tasas específicas por grupo de edad entre el 2000 al 2012 incrementan de 1,34 a 2,02 x 1000000 en el grupo etario de 70-74 años y de 0,74 a 2,61 x 1000000 en los mayores de 85 años. Por el subtipo de AH, el incremento solo es evidente entre los 70-74 años en las AH no especificadas (6,80%).

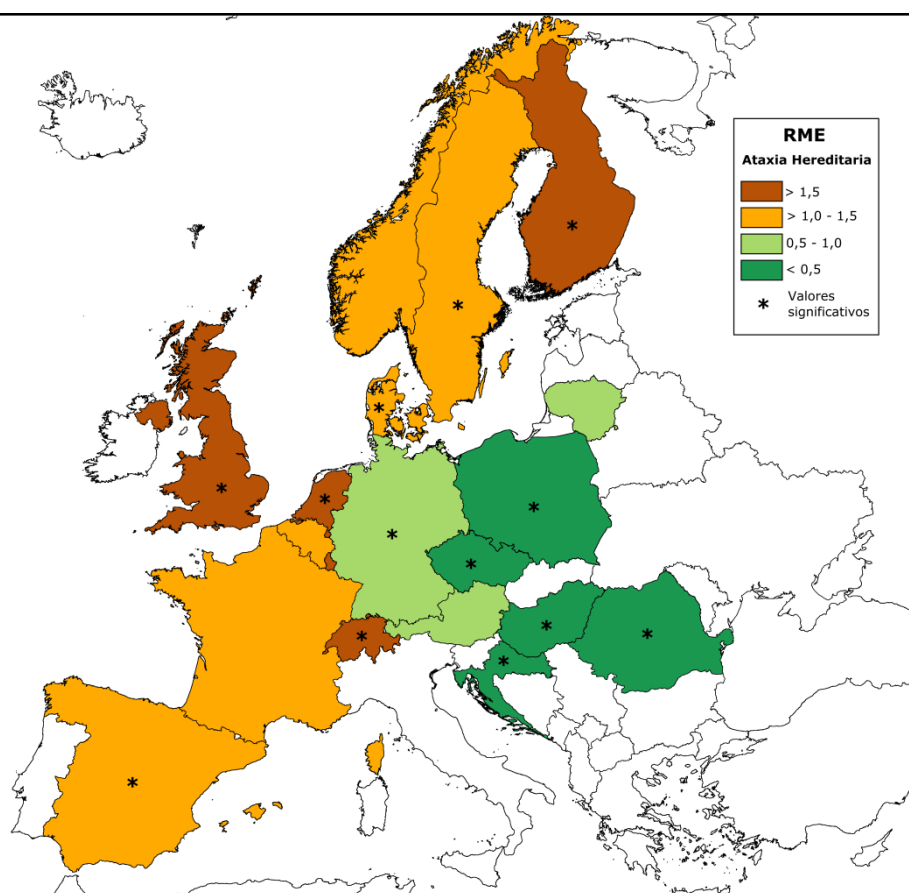
Para el total de Europa, la mortalidad incrementó en un 1,50% anual (IC 95% 0,60-2,50) para ambos sexos, pasando de 0,44 x 1000000 en 2000 a 0,57 x 1000000 en 2012 (Figura 10). En mujeres, el incremento es de 2,14% (IC 95% 0,48-3,83). Según el subtipo de AH se observó incremento de la mortalidad en el grupo de la AH no especificadas en ambos sexos

(5,07%), en hombres (3,04%) y en mujeres (3,83%). La mortalidad por las AH de presentación temprana y tardía permanecieron estables durante el periodo de estudio.



**Figura 10.** Tendencias de mortalidad debida a la AH global y subtipos de AH en Europa. Se representan la TAEs entre el 2000 al 2012: **a) ambos sexos; b) hombres y c) mujeres.** El símbolo (\*) representa las tendencias significativas (p < 0,05).

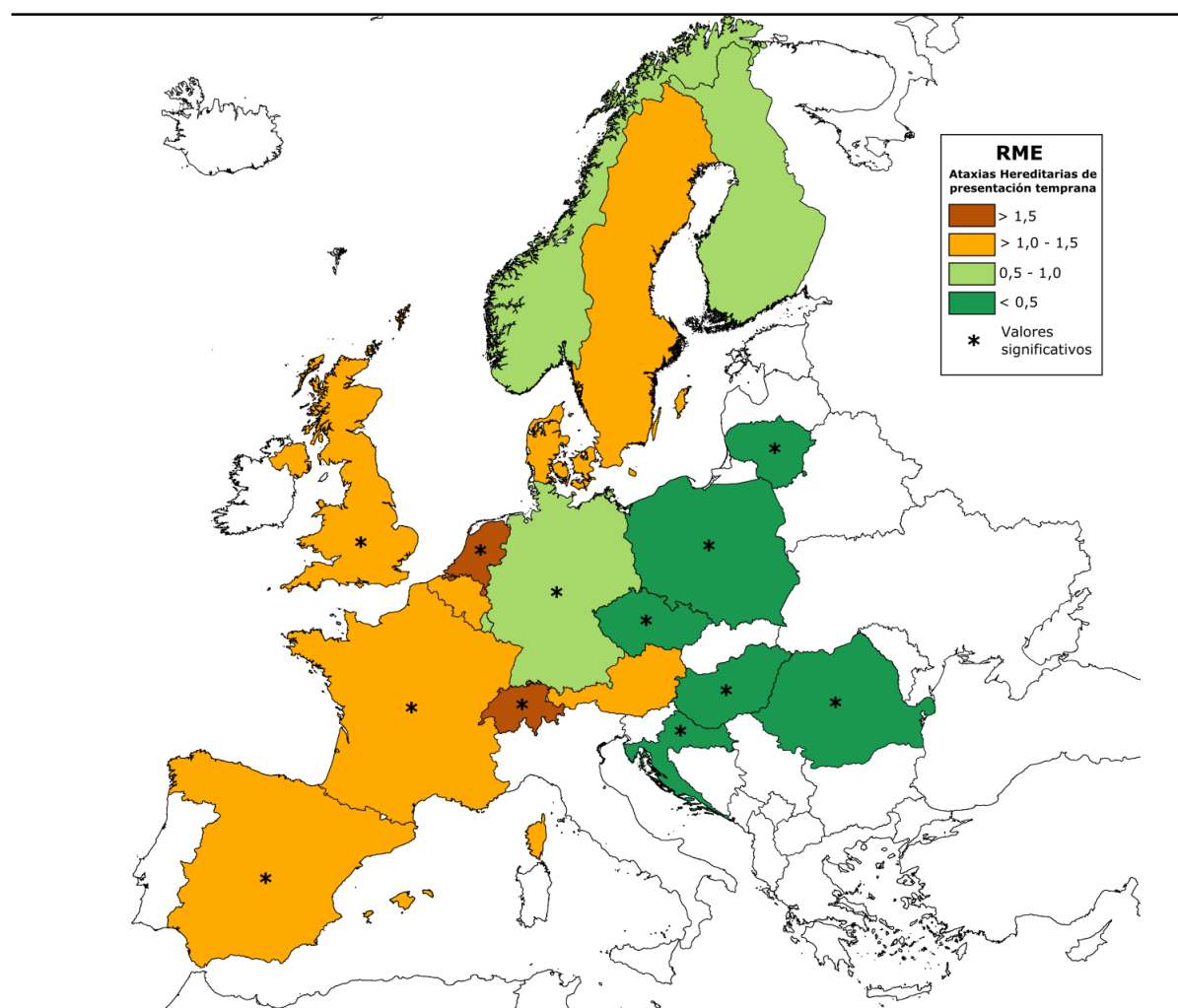
En el análisis por países, este incremento de mortalidad por AH global únicamente es significativo en Alemania: 1,99% anual (IC 95% 0,05-3,97) del 2000 al 2012. En el resto de Europa estas cifras se mantienen estables. En el análisis por subtipos de AH, se observa el aumento de la tasa de mortalidad de las AH no especificada en Finlandia (16,20%), Francia (6,44%), España (5,03%) y Alemania (3,61%).



**Figura 11.** Distribución geográfica en Europa 2000-2012: Riesgos de mortalidad debida a la AH global en ambos sexos. Se representa también a Reino Unido (2001-2013) y Austria (2002-2014) con otros periodos de estudio. El símbolo (\*) representa los valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

En la Figura 11 se muestra la variabilidad geográfica en las AH de forma global: Finlandia, Países Bajos, Reino Unido y Suiza tienen entre 1,53 a 1,95 veces más riesgo de defunción del esperado para el total de Europa. Dinamarca, Suecia y España, también presentan riesgos

por encima de lo esperado, pero menos marcados (RMEs 1,36; 1,28 y 1,23 respectivamente). El riesgo de mortalidad es significativamente inferior al europeo en los países de Europa del este (RMEs 0,16-0,29) y en Alemania (RME 0,83).

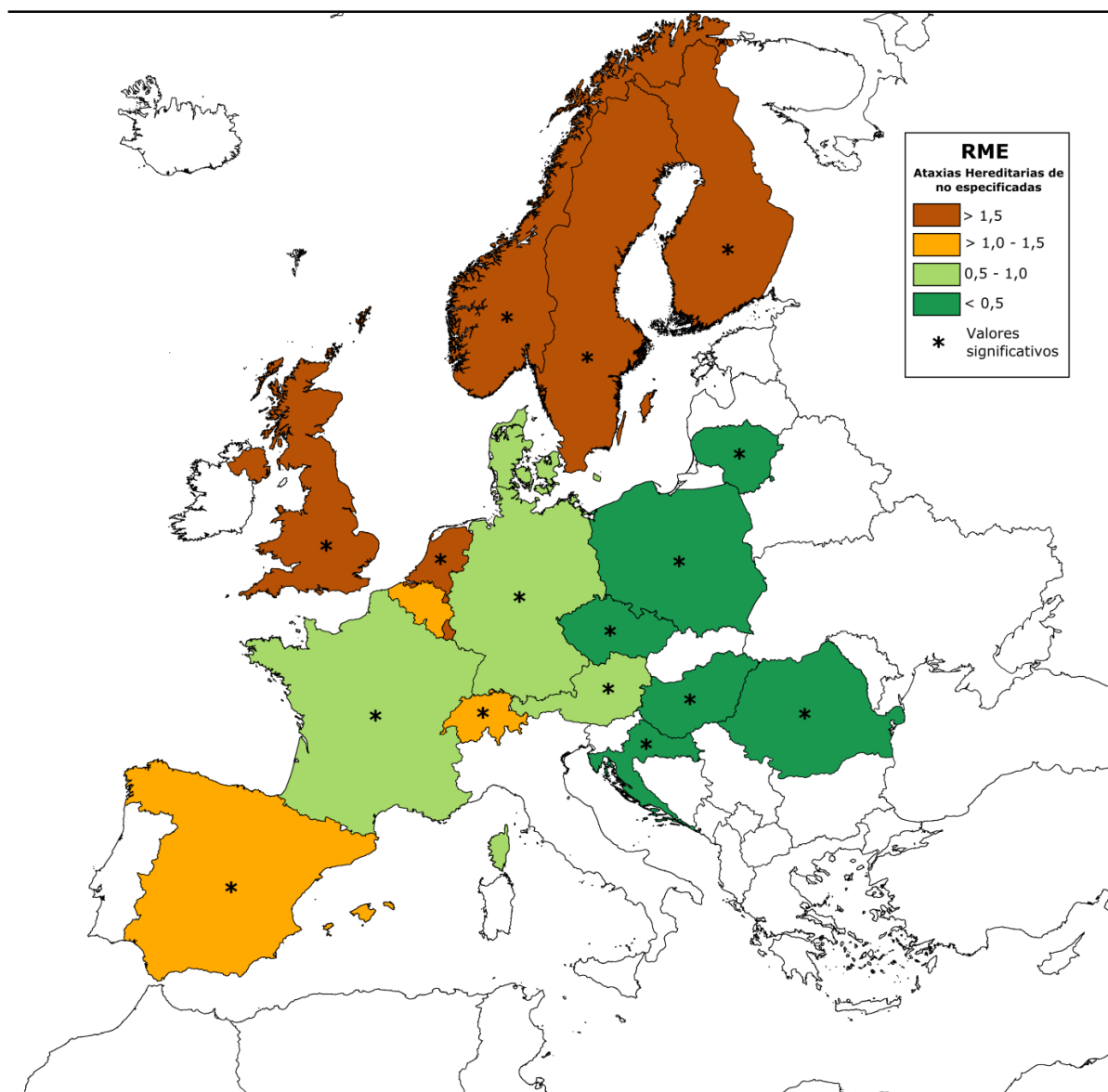


**Figura 12.** Distribución geográfica en Europa 2000-2012: Riesgos de mortalidad por **AH de presentación temprana** en ambos sexos. Se representa también a Reino Unido (2001-2013) y Austria (2002-2014) con otros periodos de estudio. El símbolo (\*) representa a los valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

Según el subtipo de AH, los riesgos significativos son muy altos en Suiza y Países Bajos (RMEs 1,78 y 1,51 respectivamente) en las AH de presentación temprana. En Reino Unido, Francia y España se encuentran valores intermedios (RMEs 1,46; 1,42 y 1,28



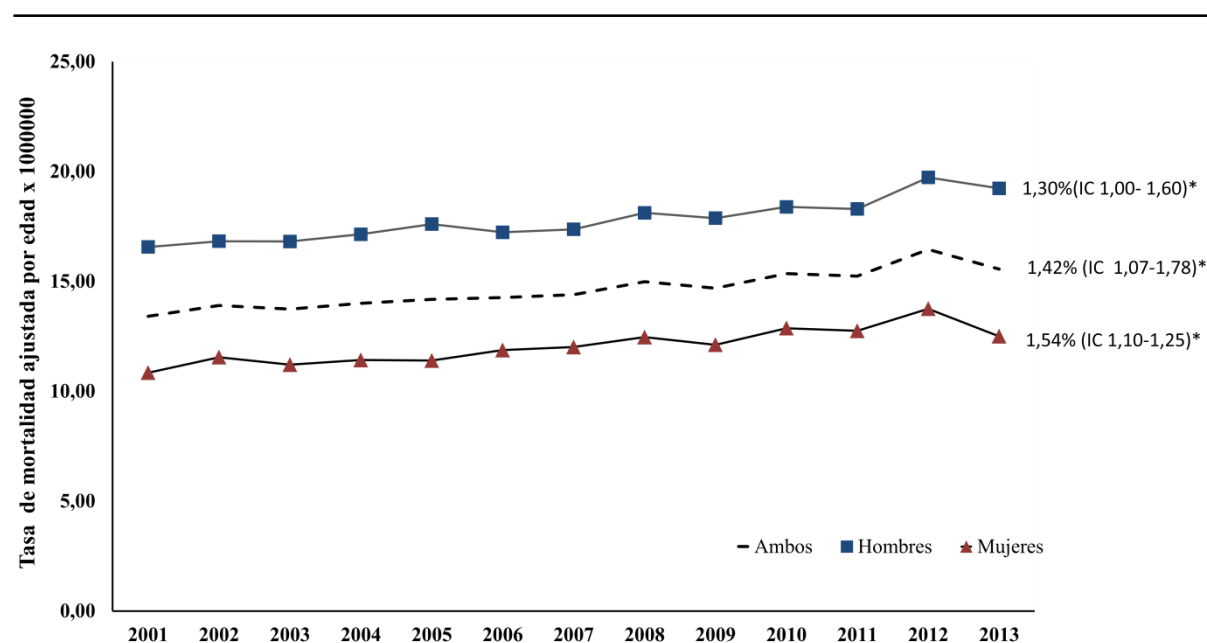
Por último, en las AH no especificada (Figura 14) la mortalidad incrementa de sur a norte y muestra riesgos altos en los países escandinavos, Reino Unido y Países Bajos (RMEs entre 1,53-1,94). El riesgo es intermedio en España (1,30) y Suiza (1,48) y es inferior en Alemania, Francia y Austria (RMEs 0,83; 0,74 y 0,55 respectivamente), y otros países al este europeo (RMEs 0,00-0,33).



**Figura 14.** Distribución geográfica en Europa 2000-2012. Riesgos de mortalidad por **AH no especificadas** en ambos sexos. Se representa también a Reino Unido (2001-2013) y Austria (2002-2014) con otros periodos de estudio. El símbolo (\*) representa los valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

### 4.3 Mortalidad debida a las enfermedades de la motoneurona

Se identificaron 101062 fallecimientos debidos a enfermedades de la motoneurona (EMN) en Europa durante el periodo 2001-2013, correspondiendo el 75% de estos casos a: Alemania, Reino Unido, Francia y España. En cuanto a la distribución por sexo, el 53 % son hombres y el 47 % mujeres, con TAEs de 17,86 x 1000000 habitantes (IC 95% 17,35-18,38) y 12,09 x 1000000 (IC 95% 11,71-12,47) respectivamente. Para el total de Europa, la tasa de mortalidad ajustada por edad promedio por EMN es 14,67 x 1000000 (IC 95% 14,36-14,99). La mortalidad incrementó en un 1,42% anual (IC 95% 1,07-1,78) para ambos sexos, pasando de 13,41 x 1000000 en 2001 a 15,56 x 1000000 en 2013. Este incremento fue de 1,54% (IC 95% 1,10-1,25) en mujeres y de 1,30% (IC 95% 1,00-1,60) en varones. El porcentaje promedio anual del cambio (PPCA) es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) en todos los grupos, (Figura 15).

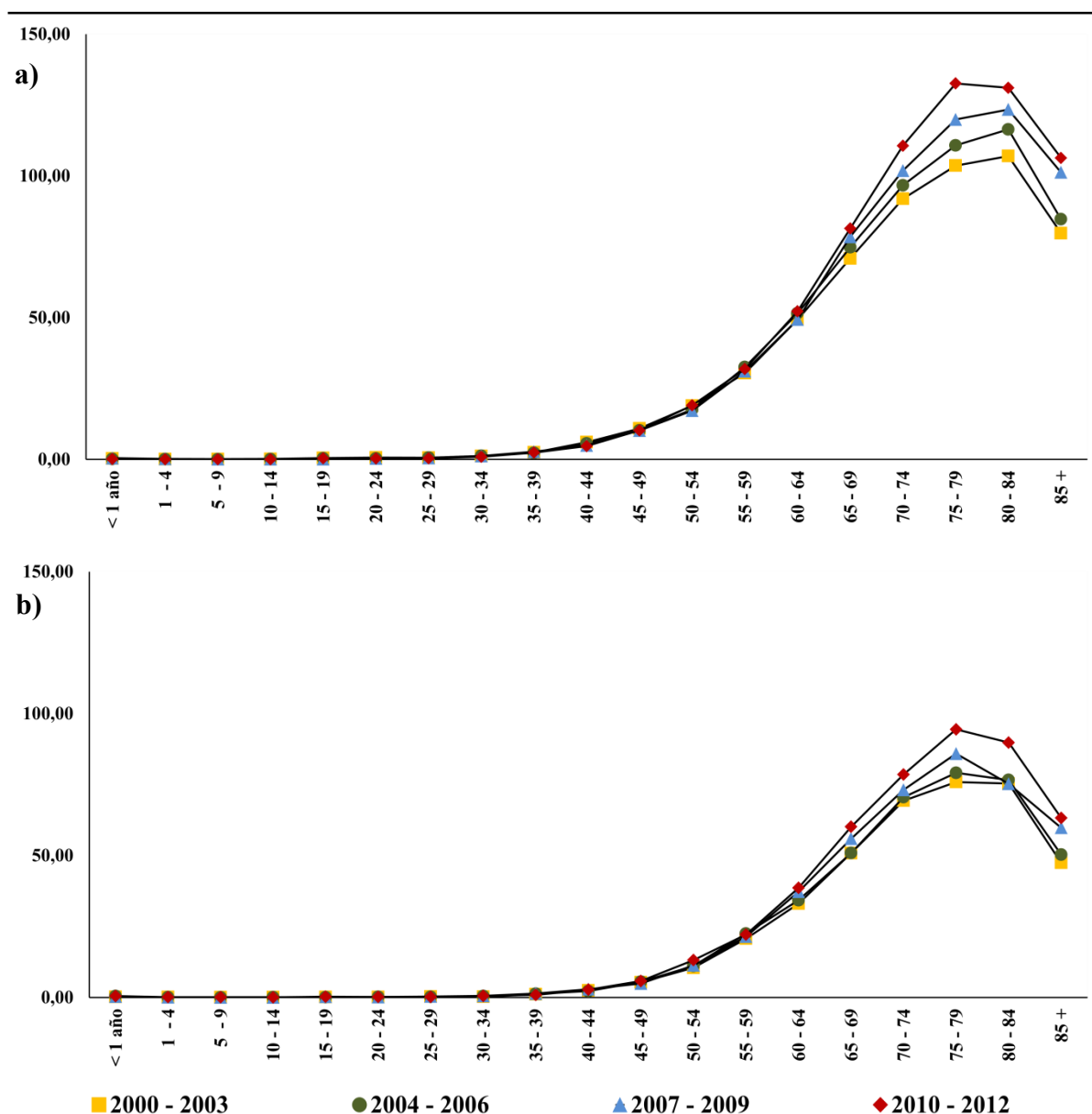


**Figura 15.** Tendencias de mortalidad debida a las EMN en Europa. Periodo 2001-2013. El símbolo (\*) representa las tendencias significativas ( $p < 0,05$ ).

Con respecto a las tendencias por grupo de edad, desde el 2001 al 2013 se observa disminución del 4,47% anual en el grupo de edad entre los 25-29 años, y para el grupo entre 30-35 años entre 2008-2013 el decremento es de 6,53% anual. Por otra parte, se evidencia incremento de la mortalidad en todos los tramos de edad a partir de los 60 años hasta los mayores de 85 años. En varones el incremento de la mortalidad se evidencia a partir de los 65 años en adelante. En mujeres este incremento ocurre entre los 50 y 54 años y a partir de los 60 años, en todos los tramos de edad hay incremento de la mortalidad hasta los 85 años. En la Tabla 7 se muestran el PPCA estadísticamente significativos, por sexo y edad a partir de los 50 años. En la Figura 16 a y b, se aprecia incremento de las defunciones con el avance de la edad, alcanzando un pico a los 70-74 años, y disminuyendo después, no se observa desplazamiento de la edad.

**Tabla 7.** Tendencias de mortalidad debida a las EMN por grupo de edad y sexo, periodo 2001-2013. Se muestran únicamente las tendencias significativas ( $p < 0,05$ ).

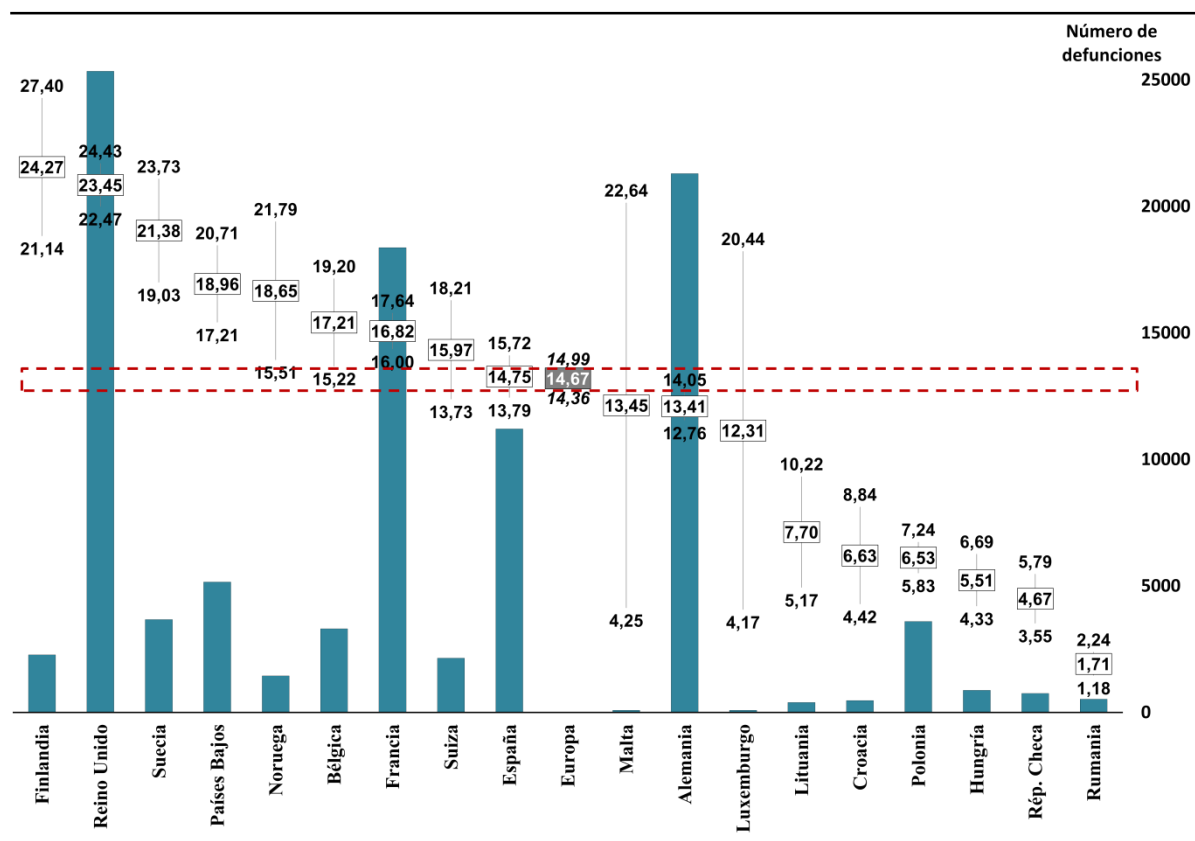
Grupo de edad	Ambos			Hombres			Mujeres		
	2001	2013	PPCA (IC 95%)	2001	2013	PPCA (IC 95%)	2001	2013	PPCA (IC 95%)
50 - 54							11,42	12,28	1,85 (0,15-3,66)
60 - 64	40,29	42,91	0,75 (0,17-1,34)				30,31	35,37	1,43 (0,31-2,57)
65 - 69	58,04	69,45	1,61 (1,05-2,18)	71,15	83,65	1,43 (0,81-2,05)	46,79	56,68	1,76 (0,83-2,70)
70 - 74	72,96	91,04	1,73 (1,13-2,34)	85,80	109,89	2,03 (1,34-2,72)	63,15	75,30	1,28 (0,53-2,03)
75 - 79	87,39	110,97	2,59 (1,99-3,24)	104,87	133,55	2,64 (2,10-3,17)	76,56	94,15	2,30 (1,42-3,18)
80 - 84	86,34	112,41	2,29 (1,07-2,91)	107,91	136,65	2,21 (1,68-2,75)	75,10	97,13	2,21 (2,91-3,72)
85 +	54,87	76,85	3,52 (2,40-4,65)	76,26	117,35	3,71(2,27-5,16)	46,40	54,13	3,06 (1,92-4,40)



**Figura 16.** Se representa la mortalidad por grupo de edad debida al grupo de EMN. Las tasas específicas por grupo de edad se han agrupado en cuatro periodos (2001-2003; 2004-2006; 2007-2009 y 2010-2012); donde: **a) hombres** y **b) mujeres**.

La mortalidad por países e IC, se ha representado en orden decreciente en la Figura 17. Los países con TAE significativas que se encuentra por encima de la media europea (14,67 x 1000000 e IC 95% 14,36-14,99 x 1000000 habitantes), son Finlandia, Reino Unido, Suecia, Países Bajos, Noruega, Francia y Bélgica. Por lo contrario, Alemania, Lituania, Croacia,

Polonia, Hungría, República Checa se encuentran por debajo de la media europea. La mortalidad por sexo e IC se observa en la Tabla 8.



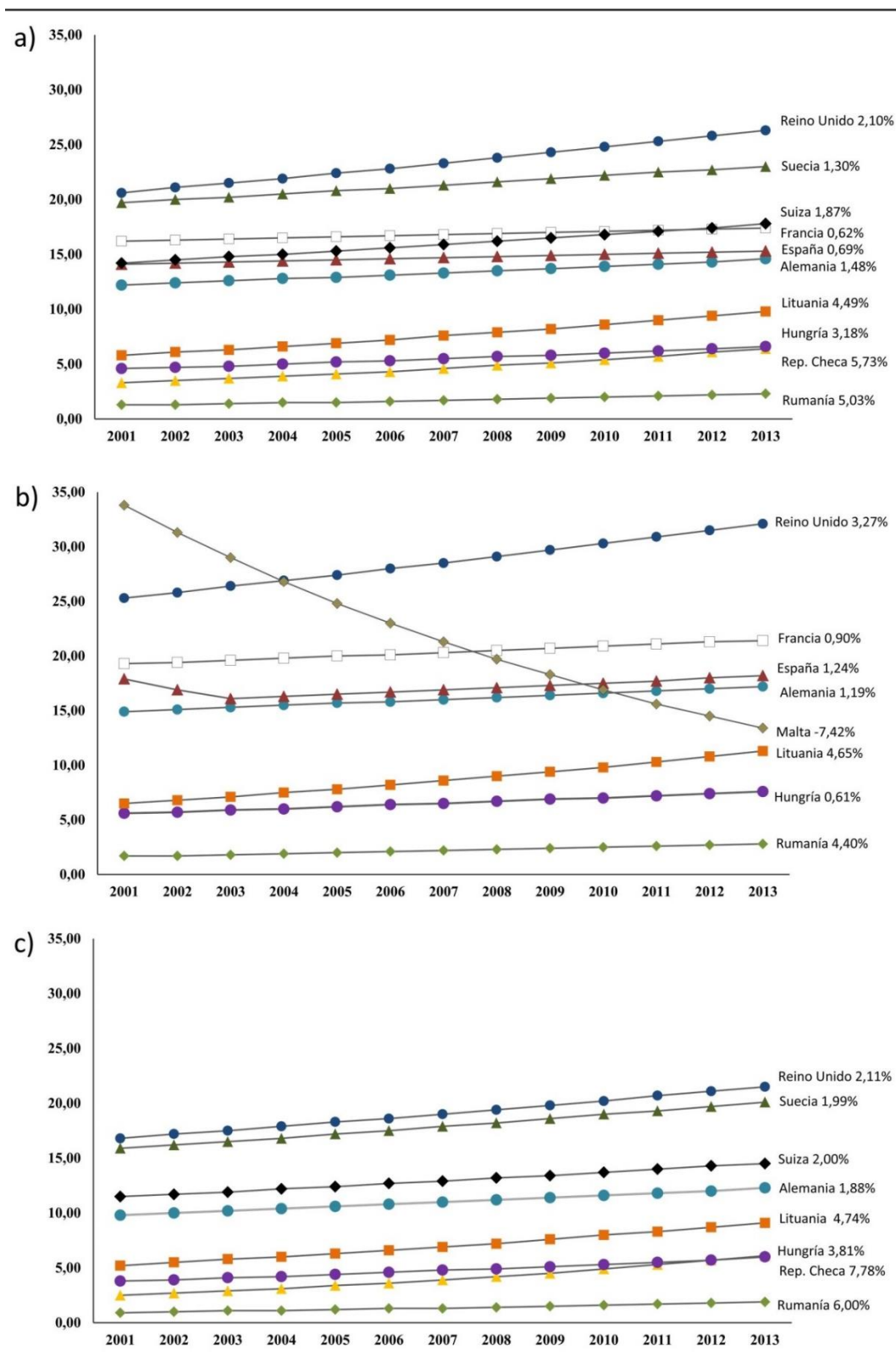
**Figura 17.** Número de defunciones (barras), TAE x 1000000 (valores en recuadro) y su IC al 95% (líneas), en las EMN por país. El recuadro horizontal punteado representa la TAE promedio europea y su IC. Periodo 2001-2013.

Los países que presentaron tendencia temporal creciente para ambos sexos entre 2001-2013 estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) se representan en la Figura 18a. Se observa incremento de la mortalidad en: Reino Unido, Suecia, Suiza, Francia, España, Alemania, Lituania, Hungría, República Checa y Rumanía. En la Figura 18b se representan las tendencias de mortalidad significativas ( $p < 0,05$ ), en hombres por país durante el periodo 2001-2013, se observa incremento en Reino Unido, Francia, España (2003-2013), Alemania, Lituania, Hungría, y Rumanía. Únicamente Malta ha presentado disminución en la

mortalidad de 7,42% anual. En mujeres la mortalidad incrementa en Reino Unido, Suecia, Suiza, Francia, Alemania, Lituania, Hungría, República Checa y Rumanía (Figura 18c).

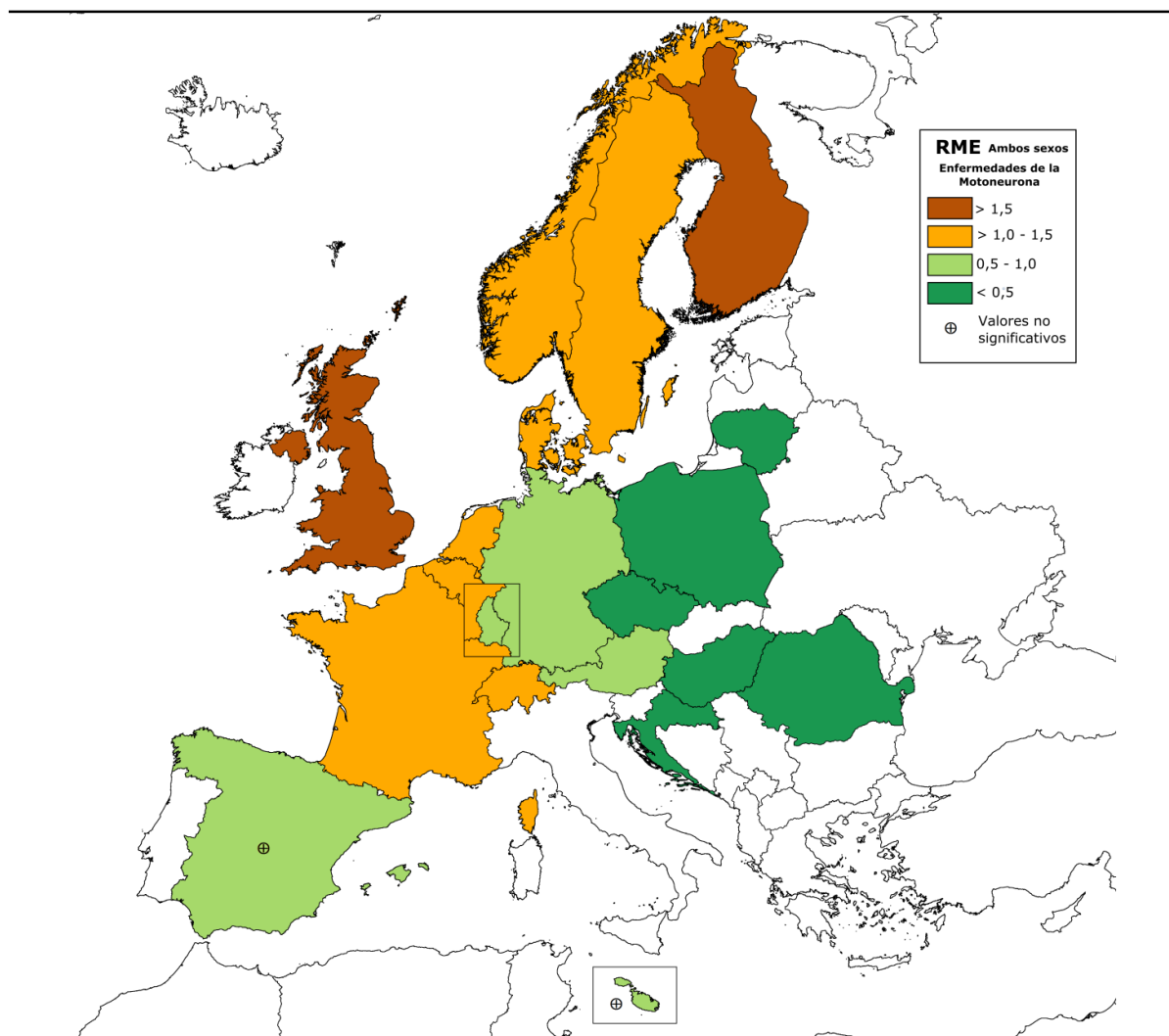
**Tabla 8.** Número de defunciones (Nº) y TAE x 1000000 e IC 95% debida a las EMN.

País	Ambos			Hombres			Mujeres		
	TAE	IC 95%	Nº	TAE	IC 95%	Nº	TAE	IC 95%	Nº
<b>Finlandia</b>	24,27	(21,14-27,40)	2279	25,37	(20,57-30,18)	1054	23,29	(19,14-27,44)	1225
<b>Reino Unido</b>	23,45	(22,47-24,43)	25345	28,73	(27,13-30,34)	13902	19,12	(17,93-20,31)	11443
<b>Suecia</b>	21,38	(19,03-23,73)	3672	25,24	(21,56-28,93)	1983	17,94	(15,03-20,85)	1689
<b>Países Bajos</b>	18,96	(17,21-20,71)	5161	22,91	(20,04-25,77)	2818	15,62	(13,54-17,70)	2343
<b>Noruega</b>	18,65	(15,51-21,79)	1451	22,38	(17,46-27,31)	789	15,27	(11,44-19,10)	662
<b>Bélgica</b>	17,21	(15,22-19,20)	3310	20,79	(17,56-24,03)	1766	14,18	(11,74-16,63)	1544
<b>Francia</b>	16,82	(16,00-17,64)	18374	20,39	(19,03-21,75)	9658	13,85	(12,86-14,84)	8716
<b>Suiza</b>	15,97	(13,73-18,21)	2149	19,42	(15,72-23,12)	1154	12,97	(10,28-15,65)	995
<b>España</b>	14,75	(13,79-15,72)	11207	17,19	(15,67-18,72)	5839	12,64	(11,43-13,85)	5368
<b>Malta</b>	13,45	(4,25-22,64)	87	17,31	(1,81-32,81)	51	9,97	(0,36-19,58)	36
<b>Alemania</b>	13,41	(12,76-14,05)	21296	16,16	(15,11-17,22)	11354	11,00	(10,23-11,77)	9942
<b>Luxemburgo</b>	12,31	(4,17-20,44)	88	14,67	(2,90-26,45)	47	10,62	(0,31-20,92)	41
<b>Lituania</b>	7,70	(5,17-10,22)	397	8,67	(4,36-12,97)	175	7,00	(4,08-9,92)	222
<b>Croacia</b>	6,63	(4,42-8,84)	476	8,26	(4,72-11,79)	264	5,34	(2,70-7,98)	212
<b>Polonia</b>	6,53	(5,83-7,24)	3602	7,27	(6,12-8,42)	1747	5,93	(5,07-6,80)	1855
<b>Hungría</b>	5,51	(4,33-6,69)	882	6,52	(4,53-8,51)	444	4,75	(3,35-6,15)	438
<b>Rep. Checa</b>	4,67	(3,55-5,79)	757	5,42	(3,65-7,19)	394	4,03	(2,67-5,39)	363
<b>Rumanía</b>	1,71	(1,18-2,24)	529	2,17	(1,28-3,058)	304	1,32	(0,72-1,92)	225
<b>Total</b>	<b>14,67</b>	<b>(14,36-14,99)</b>	<b>101062</b>	<b>17,86</b>	<b>(17,35-18,38)</b>	<b>53743</b>	<b>12,09</b>	<b>(11,71-12,47)</b>	<b>47319</b>



**Figura 18.** Tendencias de mortalidad debida a las EMN por país. Se representan las TAEs desde el 2001 al 2013: a) ambos; b) hombres y c) mujeres.

En relación a la variabilidad geográfica para ambos sexos, los riesgos más altos en Europa lo presentan Reino Unido y Finlandia ambas tienen 1,6 veces más riesgo de defunción que el esperado para el total de Europa (Figura 19). Suecia, Países Bajos, Noruega, Dinamarca, Bélgica, Francia y Suiza también presentan riesgos por encima de lo esperado, pero menos marcados (RMEs entre 1,10-1,47). Por último, en los países de Europa oriental (RMEs 0,10-0,50), Alemania, Austria y Luxemburgo (RMEs 0,90; 0,87 y 0,81 respectivamente) el riesgo de mortalidad es significativamente inferior al europeo.



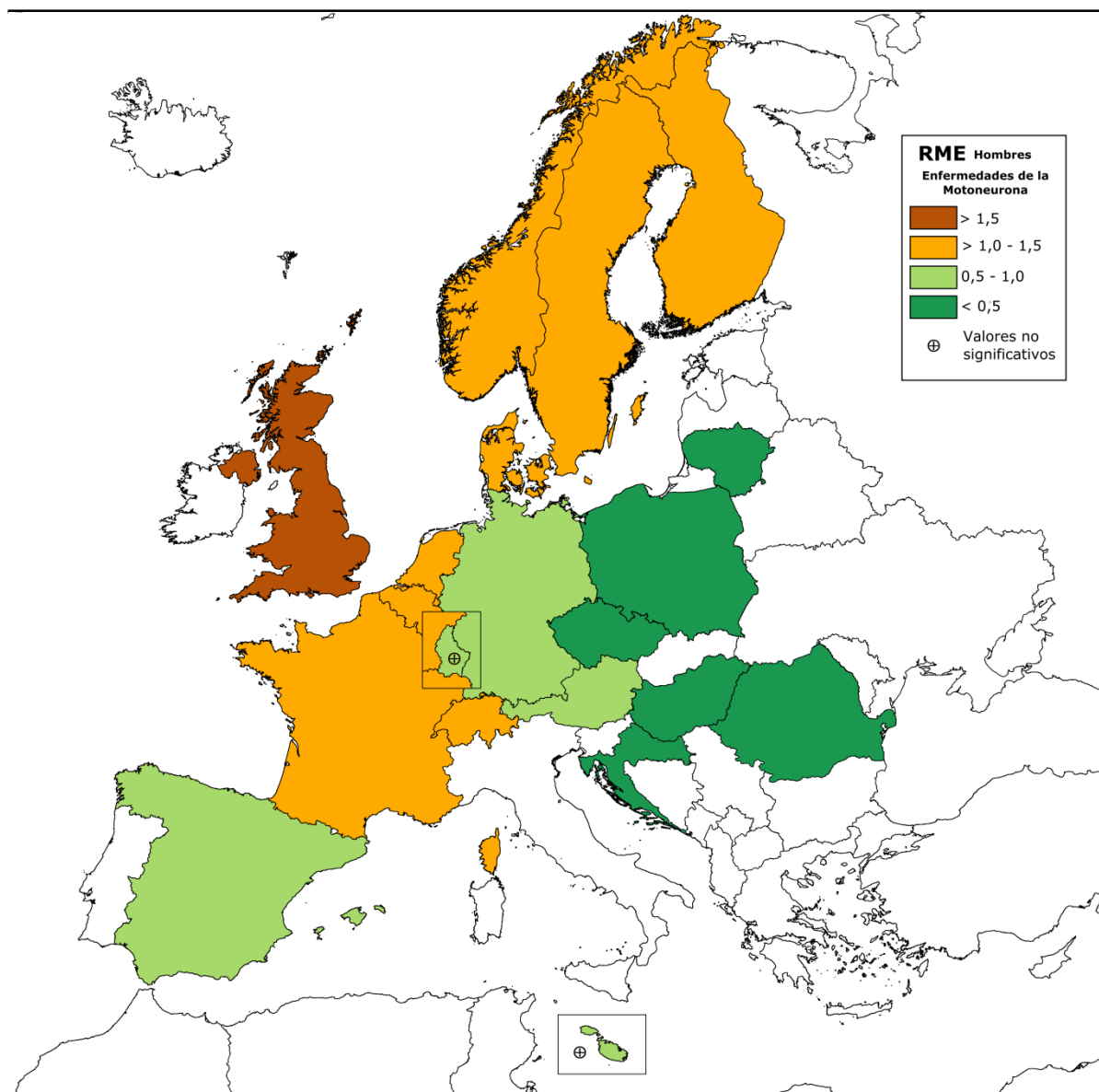
**Figura 19.** Distribución geográfica en Europa de riesgos de mortalidad por las EMN, en **ambos sexos**. Periodo 2000-2013. Países con otro periodo de estudio: Dinamarca 2000-2012 y Austria 2002-2014.

Se ha encontrado que el riesgo de mortalidad por EMN es mayor en mujeres que hombres en Finlandia, Dinamarca y Suecia ( $p < 0,05$ ), Vease Tabla 9 y Figura 20 y 21.

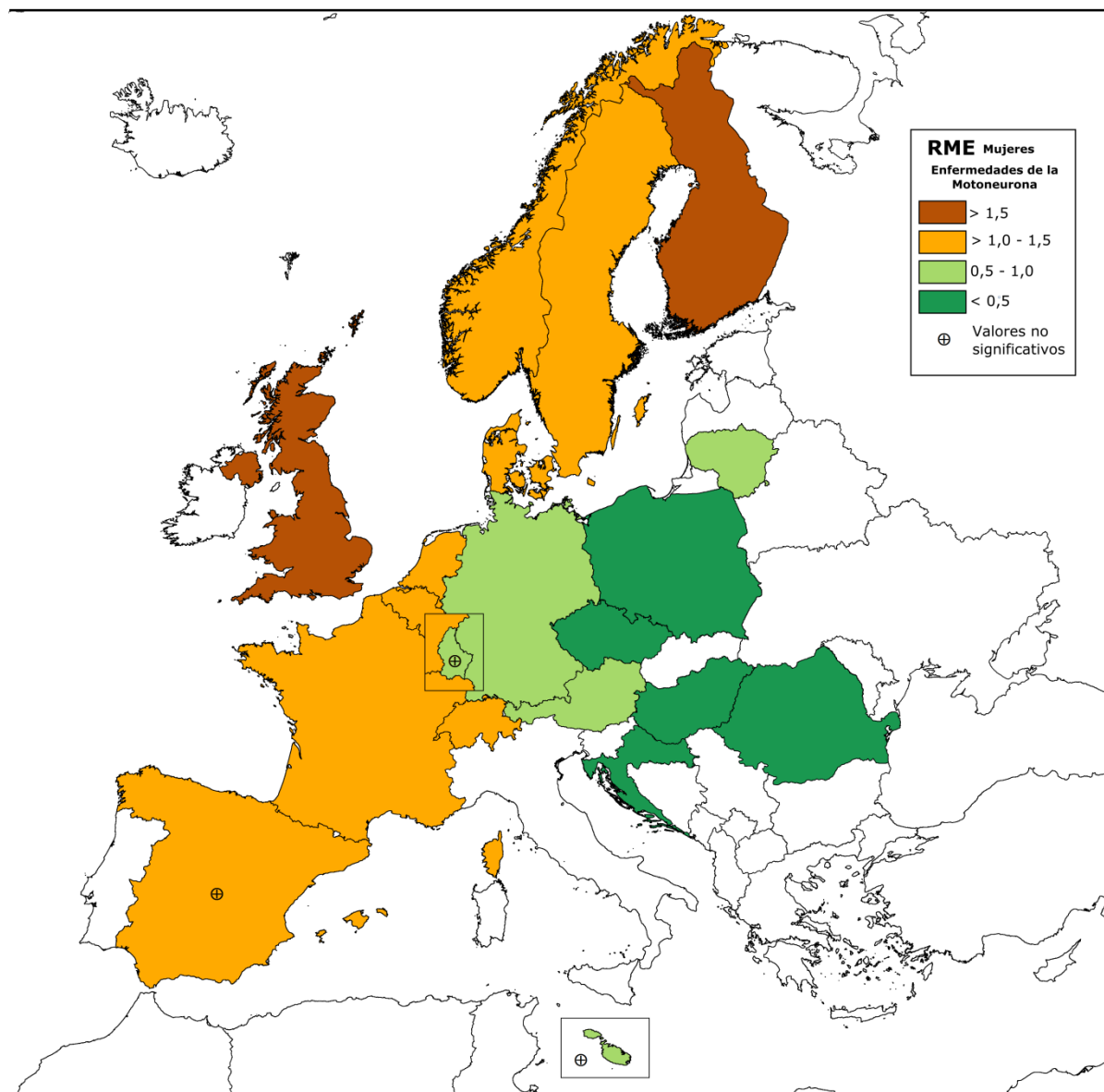
**Tabla 9.** Riesgos de mortalidad debida a las EMN e IC por país y sexo. Periodo 2001-2013.

País/Riesgo	Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) 2001 - 2013		
	Ambos (IC 95%)	Hombres (IC 95%)	Mujeres (IC 95%)
<b>Muy alto riesgo (&gt;1,50)</b>			
Reino Unido (N)	1,65(1,63-1,67)	1,64 (1,62-1,67)	1,63 (1,60-1,66)
Finlandia (N)	1,62(1,55-1,69)	1,42 (1,34-1,51)	1,85 (1,75-1,96)
<b>Alto riesgo (&gt;1,00-1,50)</b>			
Suecia (N)	1,47(1,42-1,52)	1,42 (1,36-1,48)	1,49 (1,43-1,57)
Países Bajos (W)	1,30(1,27-1,34)	1,29 (1,24-1,34)	1,31 (1,25-1,36)
Noruega (N)	1,29(1,23-1,36)	1,27 (1,18-1,36)	1,30 (1,21-1,40)
Dinamarca (N)	1,20(1,14-1,26)	1,09 (1,02-1,17)	1,32 (1,23-1,42)
Bélgica (W)	1,18(1,14-1,22)	1,17 (1,12-1,23)	1,18 (1,12-1,24)
Francia (W)	1,16(1,14-1,17)	1,15 (1,12-1,17)	1,16 (1,14-1,19)
Suiza (W)	1,10(1,06-1,15)	1,09 (1,03-1,16)	1,11 (1,04-1,18)
<b>Bajo riesgo (1,00-0,50)</b>			
España (S)		0,95 (0,92-0,97)	
Alemania(W)	0,90(0,88-0,91)	0,90 (0,88-0,92)	0,90 (0,88-0,91)
Malta(S)			
Austria(W)	0,87(0,83-0,91)	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,82-0,93)
Luxemburgo(W)	0,81(0,65-0,99)		
Lituania (NE)	0,50(0,44-0,54)	0,48 (0,41-0,55)	0,52 (0,45-0,59)
<b>Muy bajo riesgo &lt;0,50</b>			
Polonia (E)	0,42(0,41-0,44)	0,41 (0,39-0,43)	0,45 (0,43-0,47)
Croacia (SE)	0,41(0,37-0,45)	0,45 (0,40-0,51)	0,37 (0,32-0,42)
Hungría (E)	0,34(0,32-0,37)	0,36 (0,36-0,40)	0,34 (0,31-0,37)
Rep. Checa (E)	0,30(0,28-0,32)	0,30 (0,27-0,33)	0,30 (0,27-0,33)
Rumanía (E)	0,10(0,10-0,11)	0,12 (0,10-0,13)	0,09 (0,08-0,11)

Sólo se muestran RMEs significativos. W: oeste, E: este, S: sur y N: norte



**Figura 20.** Distribución geográfica en Europa de riesgos de mortalidad debida a las EMN en hombres. Periodo 2000-2013. Países con otro periodo de estudio: Dinamarca 2000-2012 y Austria 2002-2014.

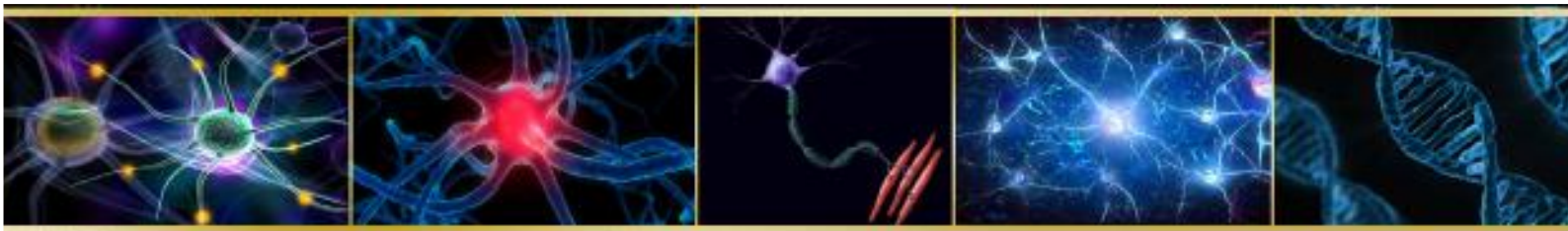


**Figura 21.** Distribución geográfica en Europa de riesgos de mortalidad debida a las EMN, en **mujeres**. Periodo 2000-2013. Países con otro periodo de estudio: Dinamarca 2000-2012 y Austria 2002-2014.



# CAPÍTULO V

## *DISCUSIÓN Y LIMITACIONES*





## **5.1 Discusión**

Se presenta un estudio epidemiológico a nivel internacional sobre la mortalidad asociada a enfermedades raras neurológicas como es la enfermedad de Huntington (EH) y las consideradas en los grupos denominados ataxias hereditarias (AH) y enfermedades de la motoneurona (EMN). El análisis de la mortalidad a nivel supranacional ha resultado útil para obtener por primera vez una aproximación de la situación actual de la mortalidad asociada a estas enfermedades raras neurológicas en Europa. Además, supone un avance al ofrecer información más robusta, ya que se dispone de un mayor número de casos que estudios similares realizados en un área geográfica más reducida<sup>82-83, 85, 135, 154-158, 169-170</sup>. La potencia del presente estudio también radica en que toma como base un grupo de países en el marco europeo y, por lo tanto, permite asumir un cierto estatus de igualdad socio-cultural, facilitando así la comparación. Los resultados presentados en esta tesis doctoral han puesto de manifiesto la existencia de cambios temporales y desigualdades geográficas en el riesgo de defunción por estas causas, que llevan a rechazar las hipótesis nulas planteadas acerca de la posible homogeneidad en el contexto europeo de una parte de la historia natural de estas enfermedades.

### **Evolución temporal de la mortalidad**

La mortalidad debida a las enfermedades raras neurológicas estudiadas globalmente muestra tendencias crecientes en Europa. Se ha encontrado además un incremento de la mortalidad conforme aumenta la edad en todas ellas, sobre todo en mayores de 80 años. Otros estudios de mortalidad sobre enfermedades neurológicas de mayor prevalencia y el Alzheimer

también han reflejado este incremento en países como Australia, Canadá, Inglaterra y Gales, Italia, Países Bajos y USA<sup>46</sup>. Estos estudios consideran que la mayor expectativa de vida, junto con sistemas de salud eficientes, han disminuido la mortalidad asociada a otras causas, lo que ha repercutido en la mayor supervivencia de la población en general. Consecuentemente, es posible observar con más frecuencia otras patologías cuya presentación es tardía, como las enfermedades neurológicas en general y las neurológicas de baja prevalencia o raras<sup>171</sup>. No existen referencias ni estudios previos sobre las tendencias de mortalidad sobre ER neurológicas en Europa, siendo éste el primer estudio que pone de manifiesto los cambios en la mortalidad de estas ER en el contexto europeo. El incremento en la mortalidad indirectamente también nos aporta una idea de la carga de enfermedad<sup>117, 172</sup>. Dado que el grupo de ER estudiadas no cuenta con tratamiento específico en la mayoría de los casos, conllevará una alta carga de enfermedad tanto individual como para los sistemas de salud. Probablemente encontrar tendencias en la mortalidad que incrementan con los años en países desarrollados de Europa sea impactante. Sin embargo, existen muchos factores que pueden estar detrás de estas tendencias como un diagnóstico más preciso o la esperanza de vida mayor:

En la EH se ha encontrado que la mortalidad muestra incremento en todos los grupos de edad a partir de los 45 años. El hecho de que varios grupos de edad se vean implicados hace pensar en que exista algún factor o intervención que haya ocurrido por igual en todos ellos. Tal es el caso de las pruebas moleculares en el diagnóstico de EH o ciertas características de la propia enfermedad, como la clínica evidente y la herencia dominante, que permiten diagnosticar los casos de presentación típica. Las pruebas moleculares han sido especialmente útiles en el diagnóstico de pacientes con formas de presentación atípica, sin

antecedentes familiares conocidos o ausentes, y en grupos de edad fuera de los esperados<sup>173-176</sup>. Algunos estudios mencionan el aumento de casos de aparición tardía, lo que se traduce en cifras altas de prevalencias en las cohortes de mayor edad<sup>57,177-178</sup>. Otros estudios cuestionan los límites estipulados para los alelos intermedios, ya que se han encontrado casos de personas con más de 80 años con síntomas sutiles en los que se ha confirmado EH con 29 repeticiones CAG<sup>58, 179-180</sup>.

Las AH son más complejas, y es probable que llegar a un diagnóstico definitivo sea más difícil, en comparación con las otras dos ER neurológicas estudiadas. La edad de presentación de las AH puede ser temprana o tardía, y en el presente estudio no se ha encontrado cambios en la mortalidad en ninguno de los dos grupos. Únicamente en las AH no especificadas se aprecia incremento en la mortalidad y gran porcentaje de las defunciones se producen entre los 65 y 79 años. Además, la tendencia encontrada para todas las ataxias es mayor en el grupo de mayores de 85 años. Algunos estudios refieren que el diagnóstico molecular permitió detectar muchos casos de ataxias no diagnosticadas. Sin embargo, hasta el 50% de los casos no cuentan con un diagnóstico genético<sup>181-183</sup>. Probablemente, el incremento en este grupo de ER se deba a la mejora parcial en el diagnóstico, hecho que no permite clasificar adecuadamente las defunciones por AH y conlleva un incremento de casos reportados como AH no especificadas<sup>182</sup>. El mayor incremento en la mortalidad en mayores de 85 años, puede relacionarse con los hallazgos de otros estudios que refieren que los casos de AH más frecuentes son los esporádicos diagnosticados en poblaciones longevas<sup>91, 184-186</sup>.

En las EMN, es notoria la diferencia de la mortalidad por sexo. Se observan tendencias crecientes en ambos sexos, y se mantienen las tasas de mortalidad de hombres por encima de

las de mujeres. El pico de mortalidad se sitúa entre los 70-84 años y luego decrece, sin observarse desplazamiento de la edad por cada trienio analizado. Esto sugiere que la mortalidad por EMN es más frecuente en grupos de mayor edad, como era esperado, y que los años ganados de vida las harían más evidentes. Esta hipótesis ya ha sido planteada en estudios realizados en Francia, Suecia, Noruega y Reino Unido, que consideran que una parte de la población es susceptible y que, al vivir el tiempo suficiente, se expresará la enfermedad<sup>169-170</sup>. Otros estudios han planteado un efecto cohorte en la EMN en España y Francia<sup>154, 187</sup>.

La tendencia creciente de la mortalidad en las ER neurológicas estudiadas puede ser explicada por el incremento del diagnóstico correcto y la predisposición a buscar estas ER en grupos de edad mayores al rango esperado. Las ER en general presentan ciertas características que las hacen especialmente difíciles de abordar, es así que los datos crecientes en la mortalidad en la EH y las AH se pueden deber a circunstancias diferentes en cada país. En primer lugar, se debe considerar que la accesibilidad y uso de pruebas genéticas dependerán de múltiples factores, entre ellos el éxito con el que se haya introducido en las estructuras del Servicio Nacional de Salud de cada país, además del empoderamiento del clínico para incorporarlas a la práctica médica<sup>188-189</sup>. En la UE hay evidencia del incremento del uso de pruebas genéticas junto con la exigencia de cumplir con estándares de calidad adecuados<sup>173, 190</sup>. Sin embargo, algunos estudios hacen referencia que en la EH hay una baja aceptación a realizarse dichas pruebas, en especial en las personas a riesgo, en comparación a los enfermos<sup>191</sup>. Las razones por las que personas a riesgo deciden no hacerse la prueba pueden ser muchas<sup>192</sup>. Destacan la incapacidad de la legislación en

algunos países no adaptadas para este tipo de enfermedades<sup>193-195</sup>, así como otros factores culturales, sociales o de índole más personal<sup>196-197</sup>.

### **Incremento de la mortalidad y prevalencia**

Además de lo expuesto anteriormente, se puede considerar un incremento en la prevalencia en los últimos años, como consecuencia de la creciente conciencia sobre las ER, tanto en un contexto médico como social, que ha permitido el acercamiento entre médicos y pacientes. Aunque existe cierta inequidad entre países<sup>7-8</sup>, es posible pensar que un mejor diagnóstico al paciente con ER neurológicas le da la posibilidad de acceder a un manejo multidisciplinar, tratamientos más dirigidos y, aunque no se cuente con tratamientos definitivos en muchos casos, en algunos se dispone de medicamentos huérfanos<sup>71-74, 124, 198</sup>. Estas acciones han permitido el acceso a los servicios de salud y una atención adecuada de las complicaciones, al brindarles nutrición adecuada, acceder a rehabilitación y otros. Además, en el caso de pacientes con antecedentes familiares existe la posibilidad de asesoramiento genético<sup>77, 190</sup>. Por lo tanto, el incremento de la mortalidad también será consecuencia de la mayor supervivencia en estos pacientes. Podemos citar el caso de Portugal en la SCA3 (polyQ) en el que el diagnóstico temprano ha permitido plantear estrategias, como el seguimiento de los portadores acortando el tiempo la visita al especialista y un manejo adecuado desde el principio de la enfermedad con el consiguiente incremento en la supervivencia<sup>199-200</sup>. Cabe resaltar que también algunos cambios en la legislación británica en pacientes con enfermedad de Huntington, también han permitido una mejor intervención sobre de estos pacientes<sup>73, 188</sup>. Además, debemos agregar que tanto la EH y las SCAs polyQ son ER en las que se viene haciendo más ensayos clínicos<sup>119</sup>. Y que la EH es una de las más estudiadas, por

lo tanto, los médicos cuentan con información adecuada y guías de manejo estandarizadas<sup>201-204</sup>.

La letalidad propia de las EMN les confiere un enfoque diferente a las otras ER estudiadas. En este caso, se debe pensar en la mortalidad creciente como un indicador de incidencia más que incremento en la prevalencia<sup>153</sup>. Las tendencias de mortalidad en algunos países europeos han sido descritas en una revisión bibliográfica que hace referencia a que en los años noventa han ocurrido un 57% más defunciones que en las dos décadas anteriores (60-70). Tendencias crecientes de mortalidad por EMN también se han descrito en España<sup>156, 204</sup> Finlandia<sup>157</sup>, Noruega<sup>158, 205</sup>, Reino Unido<sup>206</sup>, Suecia<sup>207</sup> e Italia<sup>208</sup>. En estos estudios se considera que uno de los posibles factores de dicho incremento sería un mejor diagnóstico, debido al uso de los criterios de El Escorial a principios de los años 90; además de una mejor definición de este grupo en la CIE y la mejor exactitud de la recolección y asignación de certificados de defunción<sup>155</sup>. Los resultados de esta tesis doctoral reflejan que entre 2001 y el 2013 se sigue manteniendo este incremento en la mortalidad. Por tanto, a las explicaciones anteriores se puede agregar que el impacto en los sistemas de salud que genera este tipo de ER haya permitido plantear estrategias que se reflejen en un mejor diagnóstico clínico en los últimos años<sup>147</sup>. También es posible que los cambios en los criterios de El Escorial, plasmados actualmente en criterios actuales de Awaji-Shima en 2006, hayan potenciado la sensibilidad en el diagnóstico de ELA<sup>209-210</sup>. Por otro lado, el mayor acceso a pruebas de imagen, así como a nuevas técnicas moleculares en los casos en los que un gen se encuentre implicado, han mejorado grandemente el diagnóstico correcto<sup>142</sup>. Mientras no se cuente con tratamientos específicos para estos pacientes, es importante brindarles adecuada calidad de vida<sup>141, 147</sup>.

Por otro lado, las iniciativas llevadas a cabo por diferentes países europeos han logrado hacer más evidentes las ER neurológicas mediante los datos de mortalidad. De hecho, tendencias crecientes de mortalidad en estas ER también pueden estar relacionadas con la puesta en marcha de diferentes estrategias planteadas por los países miembros, lo que ha logrado dar visibilidad de estas ER neurológicas a partir de la constitución de algunos registros. Por citar algunos ejemplos, el registro de enfermedades neuromusculares en Bélgica<sup>22</sup>, el registro de la red europeo para la EH<sup>2020</sup>o el registro poblacional de enfermedades raras en Islas Baleares<sup>211</sup>.

### **Variabilidad geográfica**

Se han encontrado diferencias importantes en la mortalidad entre regiones geográficas y países europeos. Tal es así que, para todas las ER neurológicas estudiadas, los riesgos más altos tienden a presentarse en países situados en el norte, oeste y sur de Europa, mientras que las tasas de mortalidad más bajas están en países del este. Estas diferencias entre regiones pueden deberse a múltiples causas entre las que consideramos:

- 1) Los gastos en salud invertidos por los países en enfermedades prevalentes repercuten en la expectativa de vida como en la ganancia de años de vida que, como mencionamos anteriormente, contribuirían a hacer más visibles estas ER neurológicas<sup>212</sup>. Además, también es probable que los países con más inversión en salud dirijan parte de sus presupuestos a mejorar la atención de los pacientes con ER, con el consecuente aumento en la supervivencia y mayor identificación de casos. Se sabe que, según los datos de

EUROSTAT, los países con menos gastos en salud per cápita en Europa son Estonia, Lituania, Latvia, Polonia, Hungría y República Checa. Ninguno de estos países llega a superar los 80 años de expectativa de vida, como sí lo hacen los países de norte, sur y oeste de Europa<sup>213-215</sup>. Igualmente, un estudio realizado en Europa sobre las brechas existentes entre los países miembros antes del 2004 (Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países bajos, Portugal, España, Suecia y Reino Unido) frente a los países que entraron después del 2004 (Bulgaria, Chipre, República Checa, Estonia, Hungría, Latvia, Lituania, Malta, Polonia, Rumanía, Eslovaquia y Eslovenia), encontró que el 60% de muertes en hombres y el 33% en mujeres se producía en menores de 65 años entre el 2002-2004 en los países que se incorporaron más tarde a la UE<sup>216</sup>. Lo que lleva considerar que, las tasas bajas por EMN se pueden deber a la mortalidad prematura de la población masculina por otras causas más prevalentes. Por otro lado, algunos estudios de EH realizados en Croacia y Eslovenia han encontrado prevalencias muy parecidas a las reportadas al oeste europeo<sup>217-218</sup>. Estos estudios refieren que las prevalencias bajas son consecuencia de la subestimación de casos por EH, básicamente por diagnósticos incorrectos o pacientes no diagnosticados<sup>176</sup>, lo que podría verse reflejado en los datos de mortalidad bajos al este europeo.

- 2) Otra característica a destacar es la variabilidad genética en Europa, que puede determinar que algunas ER neurológicas heredables sean más o menos frecuentes en ciertos países. Por ejemplo, la mencionada baja mortalidad por EH de Finlandia puede estar relacionada con la ausencia de las variantes de los halogrupos A1 y A2<sup>219-222</sup>, ya que se ha descrito alto riesgo para desarrollar EH a estas variantes más prevalentes en el resto de países europeos<sup>80, 222</sup>. Se esboza un gradiente decreciente de oeste a este en las tasas de

mortalidad de las de AH de presentación temprana. También ha sido posible observar que el gradiente de AH no especificadas incrementa de sur a norte. Los riesgos encontrados dependerán la variabilidad genética existente para HA en Europa<sup>223</sup>.

- 3) Efectos fundadores o efectos cluster: Malta es el país que destaca en la EH con tasas y riesgos de mortalidad muy altos con respecto a resto de países europeos, incluso superiores al Reino Unido, hecho que llama la atención debido a que los primeros casos de EH descritos en 1630 en Nueva Inglaterra (USA) fueron descendientes de británicos<sup>224</sup>. En Malta, el primer documento data de 1872 y se describe un caso en Zurrieq que se reporta el 1966<sup>225-226</sup>. No se describe la procedencia de ancestros británicos. La presencia de un gran número de familias maltesas afectadas está claro, sin embargo, no es posible establecer si el origen de la mutación ocurrió en Malta o si se importó la enfermedad, por su situación central en el mediterraneo con la consecuente afluencia de numerosas embarcaciones. En cuanto a las ADCA también se han descrito algunas mutaciones fundadoras, tal es el caso de SCA7 en los países escandinavos<sup>227</sup>, SAC3 en Azore<sup>228</sup>, SCA6 en Alemania<sup>229</sup>, SCA14 en Países Bajos<sup>230</sup> o SCA 2 en Padua<sup>130</sup>. Por último, es probable que el alto riesgo de mortalidad en Finlandia para las EMN tenga relación con estudios genéticos en los pacientes finlandeses con ELA, que sugieren la presencia de una mutación fundadora de cromosoma 9p21-ALS<sup>231-232</sup> en esta población.
- 4) Factores epigenéticos y la población susceptible: Aunque existe mucha controversia sobre la etiología EMN, la búsqueda de un factor ambiental siempre ha estado presente<sup>137, 204, 233</sup>. Además, otros estudios refieren un efecto de cohorte y/o un efecto en la edad<sup>140, 154, 187</sup>. En esta tesis doctoral no se ha encontrado desplazamiento en la edad de mortalidad. Las diferencias de mortalidad por las EMN entre regiones europeas pueden responder a

causas históricas, patrones culturales e inequidades en salud, que se reflejan con expectativas de vida menores del este europeo y principalmente en varones<sup>215, 234-235</sup>. También se ha hecho evidente un incremento de la mortalidad en mujeres al este europeo que se equipara al de los hombres, que podría deberse a la mayor expectativa de vida en mujeres. Esto apoya el hecho de que los resultados de mortalidad debida a EMN estén relacionados con un efecto de la edad. Estudios posteriores podran identificar que factores ambientales, cambio en estilos de vida, etc., influyen en la población suceptible a desarrollar alguna de las EMN<sup>236</sup>.

- 5) Otros factores a considerar y que pueden incrementar el riesgo en las ER neurológicas heredables son la baja movilidad migratoria<sup>223</sup>, propia de zonas geográficas más aisladas en el pasado<sup>225</sup>, o patrones culturales<sup>176, 237-238</sup>.

Por último, destacar que el presente estudio de mortalidad ha aportado información relevante, reflejando la creciente mortalidad de las enfermedades raras neurológicas en Europa, y una variabilidad geográfica con mayores riesgos de defunción al norte, oeste y sur. Estas diferencias implican la necesidad de crear políticas de salud y de restaurar la estructura sanitaria de los países, más adecuada a la realidad de cada país y a la estructura demográfica europea. Es de esperar que, en los próximos años, la población mayor de 80 años incremente más, lo que implica un reto para los países europeos. Además, las ER neurológicas hereditarias son extremadamente complejas de abordar, desde todos los aspectos, y las estructuras sociales, políticas, sanitarias, etc. no están adaptadas para estas ER. Es, por tanto, necesario que los países cambien legislaciones a diversos niveles para no excluir a estos pacientes y garantizar la mejora de la calidad de vida, tanto de las personas como de su entorno.

## **5.2 Limitaciones**

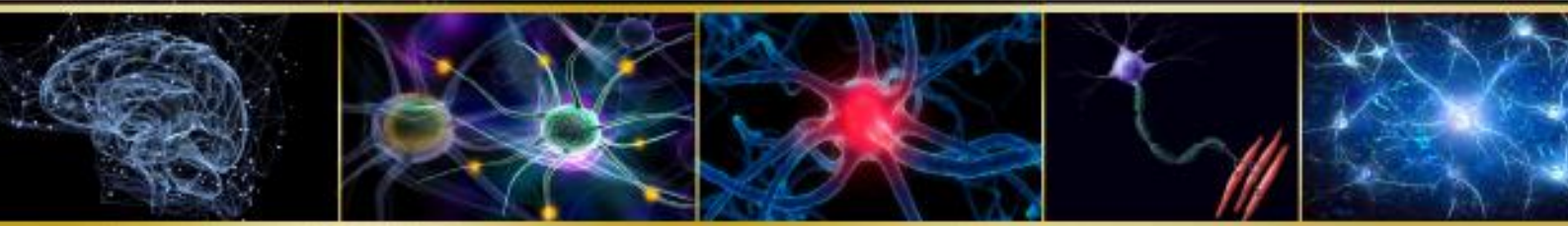
La principal limitación de este trabajo es la utilización de sistemas de codificación CIE, que no son específicos de ER sino que están más orientados a las enfermedades comunes y de mayor prevalencia, lo que no permite el estudio de algunas ER de una manera más detallada. Los datos de mortalidad declarados por cada país han ido cambiando acorde a las modificaciones en el sistema CIE. Este proceso no ha sido homogéneo, ya que aún existen países que reportan la mortalidad en versiones anteriores como la CIE 9, lo que ha dificultado la comparabilidad y ha determinado que se excluyeran del presente este estudio. Aunque la clasificación es una limitación para todas las enfermedades, las patologías complejas se ven más afectadas ya que no están adecuadamente representadas y/o detalladas. Las ataxias hereditarias son un ejemplo de grupo de ER complejas desde todo punto de vista, hecho que ha influido en su clasificación. Este grupo de enfermedades ha sufrido cambios en su clasificación clínica a lo largo del tiempo, lo que dificulta la correspondencia de cada una de las variantes de ataxias consideradas hereditarias con la CIE 10 actual. Esta limitación, junto al número reducido de defunciones en el caso de las ER, únicamente permite analizar la mortalidad de este tipo de ER de manera agrupada.

Asimismo, la CIE10 tampoco permite analizar de forma individual cada una de las patologías que conforman el grupo de las enfermedades de la motoneurona. Como lado positivo, cabe destacar que este grupo de ER tiene un comportamiento muy homogéneo, consta de una serie robusta de datos, y además cerca al 90% de las defunciones se producen debido a una enfermedad bien diferenciada, la esclerosis lateral amiotrófica.

Por último, mencionar que el análisis presentado se basa en las defunciones declaradas según la causa básica o única de fallecimiento. A pesar de esta limitación, y de que disponer de información sobre causas múltiples permitiría profundizar más, en la presente tesis doctoral se ofrece por primera vez una imagen de la visibilidad de estas ER en las estadísticas oficiales de defunción europeas.

# CAPÍTULO VI

## CONCLUSIONES





## **6. Conclusiones**

En respuesta a la hipótesis y los objetivos planteados en esta tesis doctoral, se presentan las siguientes conclusiones:

- 1) El análisis de mortalidad ha aportado información relevante sobre la situación actual en Europa de la enfermedad de Huntington, las ataxias hereditarias y las enfermedades de la motoneurona, y también ha permitido detectar cambios temporales y diferencias entre países europeos.
- 2) Entre las enfermedades raras neurológicas estudiadas, el grupo de las enfermedades de la motoneurona tiene la mortalidad más alta en Europa con 15 fallecidos por cada millón habitantes, seguido de la enfermedad de Huntington con 2 fallecidos por cada millón de habitantes y las ataxias hereditarias que presentan tasas de mortalidad muy bajas, 1 por cada 2 millones de habitantes.
- 3) La mortalidad en las enfermedades raras neurológicas hereditarias no muestra diferencias entre hombres y mujeres, mientras que sí se observan en el grupo de las enfermedades de la motoneurona, en donde se aprecia mayor mortalidad en hombres.
- 4) A excepción de las ataxias hereditarias de presentación temprana, el resto de enfermedades estudiadas presentan un incremento temporal de las tasas de mortalidad a partir de los 60 años de edad, especialmente en mayores de 80 años. De forma complementaria, se aprecia un descenso temporal de la mortalidad en menores de 40 años en la enfermedad de Huntington y las enfermedades de la motoneurona.

- 5) Durante el periodo de estudio, se ha detectado un aumento significativo de la mortalidad registrada en Europa debida a enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona.
- 6) En línea con ese aumento temporal de la mortalidad, se destaca el incremento en Alemania asociado a cada una de las tres enfermedades seleccionadas y dos excepciones en las que la mortalidad desciende: en mujeres de Finlandia para la enfermedad de Huntington, y en los varones de Malta para las enfermedades de la motoneurona. Igualmente, destaca el mayor incremento de la mortalidad en mujeres por enfermedades de la motoneurona en los países del este de Europa.
- 7) A pesar de la dificultad de identificar patrones espaciales concretos, el análisis geográfico ha permitido detectar la existencia de diferencias en el riesgo de defunción entre países debido a estas tres enfermedades seleccionadas en Europa.
- 8) Los riesgos de mortalidad debidos a las enfermedades estudiadas son más bajos en países situados al este de Europa. Por el contrario, los mayores riesgos de defunción se detectan en los países ubicados al norte, en el grupo de las ataxias hereditarias no especificadas, o en el norte y oeste para la enfermedad de Huntington (excluyendo Finlandia y Malta) y las enfermedades de la motoneurona.
- 9) Es evidente la variabilidad geográfica de la mortalidad asociada a estas enfermedades raras neurológicas en Europa. Los factores que podrían explicar algunas de estas diferencias son: la influencia de un posible efecto fundador en algunas de las

enfermedades genéticas, aislamiento o menor movilidad geográfica en el pasado, posible existencia de inequidades en los cuidados de salud, diferencias socioculturales, y factores ambientales, entre otros.

- 10) Esta tesis doctoral sienta las bases para el desarrollo de futuros estudios orientados al análisis de posibles factores de riesgo asociados a la variabilidad detectada. Además, permite conocer la situación de salud actual de las enfermedades seleccionadas y abre la posibilidad de ampliar el estudio a otras ER, lo que puede servir de apoyo a la planificación y política sanitaria sobre ER en Europa.



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999 – 2003). Decision No 1295/99/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999. Available from:  
[http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_overview/previous\\_programme/rare\\_diseases/rare\\_dis\\_wpgm99\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/rare_dis_wpgm99_en.pdf)
2. de Vruet R, Baekelandt ERF, de Haan JMH. Background Paper 6.19 Rare Diseases. 2013. Available from:  
[http://www.who.int/entity/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_19Rare.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf?ua=1)
3. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet.* 2013 Sep 3;14(10):681–91.
4. Boycott KM, Dymant DA, Sawyer SL, Vanstone MR, Beaulieu CL. Identification of genes for childhood heritable diseases. *Annu Rev Med.* 2014;65:19–31.
5. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series. May 2014. Available from:  
[http://www.ineip.org/sites/default/files/field/report/attachments/prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.ineip.org/sites/default/files/field/report/attachments/prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
6. Le Cam Y. A hidden priority: the paradox of rarity (EURORDIS perspective). *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2014 Nov 1;2(11):1123–5.
7. Estudio ENSERio. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España. Available from:  
[https://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio\\_ENSERio.pdf](https://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf)
8. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:223–50.
9. Posada de la Paz M, Villaverde-Hueso A, Alonso V, János S, Zurriaga O, Pollán M, et al. Rare diseases epidemiology research. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:17–39.
10. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Mar 19;9:37.
11. Liu B, He L, He G, He Y. A cross-national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: Towards a made-in-China orphan drug policy. *J Public Health Policy.* 2010 Dec 1;31(4):407–21.

12. Putkowski S. National Organization for Rare Disorders (NORD): providing advocacy for people with rare disorders. *NASN Sch Nurse Print*. 2010 Jan;25(1):38–41.
13. Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburtz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):184–90.
14. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ*. 2006 Sep;84(9):745–51.
15. Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe. *Prescrire Int*. 2007 Feb;16(87):36–42.
16. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:457–73.
17. Ex-post evaluation of the 2nd Health Programme 2008-2013 - Public Health - European Commission. Public Health. Available from: [/health/programme/policy/2008-2013/evaluation\\_en](#)
18. Dodge JA, Chigladze T, Donadieu J, et al The importance of rare diseases: from the gene to society *Archives of Disease in Childhood* 2011;96:791-792.
19. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics*. 2013;16(6):268–77.
20. Jackson JM, Crider KS, Olney RS. Population-based surveillance for rare congenital and inherited disorders: models and challenges. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:133–50.
21. Taruscio D, Trama A, Stefanov R. Tackling rare diseases at European level: Why do we need a harmonized framework? *Folia Med (Plovdiv)*. 2007;49(1–2):59–67.
22. Roy AJ, Van den Bergh P, Van Damme P, Doggen K, Van Casteren V, BNMDR Scientific Committee. Early stages of building a rare disease registry, methods and 2010 data from the Belgian Neuromuscular Disease Registry (BNMDR). *Acta Neurol Belg*. 2015 Jun;115(2):97–104.
23. Supporting rare diseases registries and providing a European Platform for rare diseases registration - European Commission. Available from: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/registries/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/registries/index_en.htm)
24. ECHI - European Core Health Indicators - Public Health - European Commission. Public Health. Available from: [/health/indicators/echi/list\\_en](#)

25. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016 Jun;18(6):359–63.
26. Mladovsky P; Allin S; Masseria C. Health in the European Union, Trends and Analysis. European Observatory on Health Systems and Policies. 2009. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/98391/E93348.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98391/E93348.pdf)
27. WHO. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and related health problems: tenth revision. — 2nd ed. Instruction Manual. Ginebra.OMS 1992 ICD-10 VOL2. Available from: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf>
28. Grippo F, Grande E, Pace M. Cause-of-death reporting: how to measure inaccurate completion. *Genus*. 2013 Dec 9;69(3).
29. Bruzzone S, Frova L, Marchetti MP. Manual on certification of causes of death in Europe. EUROSTAT 2003 Available from: [http://www.moh.gov.cy/Moh/MOH.nsf/0/9CE89CE81E91903EC22579C600266A75/\\$file/Manual%20on%20certification%20of%20causes%20of%20death%20in%20Europe.pdf](http://www.moh.gov.cy/Moh/MOH.nsf/0/9CE89CE81E91903EC22579C600266A75/$file/Manual%20on%20certification%20of%20causes%20of%20death%20in%20Europe.pdf)
30. Gundersen L. Mapping it out: using atlases to detect patterns in health care, disease, and mortality. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 18;133(2):161–4.
31. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens M, Morales-Piga A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Public health research on rare diseases. *Georgian Med News*. 2011 Apr;(193):11–6.
32. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, et al. National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20–5.
33. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public Health and Rare Diseases: Oxymoron No More. *Prev Chronic Dis*. 2016 Jan 14;13: E05.
34. Causes of death statistics - Statistics Explained. Available from: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes\\_of\\_death\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics)
35. European detailed mortality database (DMDB). 2016. Available from: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-detailed-mortality-database-dmdb2>
36. Posada de la Paz M. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. *Rev Adm Sanit Siglo XXI*. 2008;6(1):157–78.

37. Groft SC, Posada de la Paz M. Rare diseases - avoiding misperceptions and establishing realities: the need for reliable epidemiological data. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:3–14.
38. Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, Posada de la Paz M, Bianchi F, Vittozzi L. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. *Arch Public Health.* 2014 Oct 13;72.
39. Revision of the International Classification of Diseases (ICD). Ensuring codification and classification of rare diseases - European Commission. Available from: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/coding/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/coding/index_en.htm)
40. Mason DE, Goldacre MJ. Using Mortality Rates as a Health Outcome Indicator: literature review. Available from: <http://nchod.uhce.ox.ac.uk/Mortality%20Rates%20Literature.pdf>
41. Bergen DC, Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic. *Arch Neurol.* 2002 Jul;59(7):1194–6.
42. Williams JK, Skirton H, Barnette JJ, Paulsen JS. Family carer personal concerns in Huntington disease. *J Adv Nurs.* 2012 Jan;68(1):137–46.
43. Pace M. The European data collection on Causes of Death: consolidated successes and new challenges. Available from: [http://www.baph.be/archive/2013workshop/BAPH2013\\_02\\_Pace.pdf](http://www.baph.be/archive/2013workshop/BAPH2013_02_Pace.pdf)
44. Strulik H, Vollmer S. Long-run trends of human aging and longevity. *J Popul Econ.* 2013;26(4):1303–1323.
45. Martínez FP, Peredo AC, Planells JG, Cabo PG, Vidal LP, Alonso RC, et al. Enfermedades Neurológicas Hereditarias. Genes, mutaciones, clínica y epidemiología genética; Available from: [http://www.siiis.net/docs/ficheros/200509070005\\_24\\_0.pdf](http://www.siiis.net/docs/ficheros/200509070005_24_0.pdf)
46. Pritchard C, Mayers A, Baldwin D. Changing patterns of neurological mortality in the 10 major developed countries – 1979–2010. *Public Health.* 2013 Apr;127(4):357–68.
47. Hoppitt T, Pall H, Calvert M, Gill P, Yao G, Ramsay J, et al. A Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Long-Term Neurological Conditions in the UK. *Neuroepidemiology.* 2011 Feb;36(1):19–28.
48. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell.* 1993 Mar 26;72(6):971–83.

49. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jan 1;66(1):52–6.
50. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(5):480–486.
51. Lee J-M, Ramos EM, Lee J-H, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):690–5.
52. Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E, Weigell-Weber M, Marczinek K, Nolte D, et al. DNA analysis of Huntington's disease: five years of experience in Germany, Austria, and Switzerland. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):801–6.
53. Pupo R, Michel J, Díaz Rojas Y, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. *Correo Científico Méd*. 2013;17:546–57.
54. Orth M, Schwenke C. Age-at-onset in Huntington disease. *PLoS Curr*. 2011 Jul 29;3:RRN1258.
55. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. *PLoS Curr*. 2012 Jul 20;4.
56. Bhidayasiri R, Tarsy D. Late-Onset Huntington's Disease. 2012;144–5.
57. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jul;20(7):726–30.
58. Garcia-Ruiz PJ, Garcia-Caldentey J, Feliz C, del Val J, Herranz A, Martínez-Castrillo JC. Late onset Huntington's disease with 29 CAG repeat expansion. *J Neurol Sci*. 2016 Apr 15;363:114–5.
59. Nahhas F a., Garbern J, Krajewski K m., Roa B b., Feldman G l. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. *Am J Med Genet A*. 2005 Sep 1;137A(3):328–31.
60. Fryer A. Book Review: Juvenile Huntington's Disease and Other Trinucleotide Repeat Disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Feb 1;52(2):173–173.

61. Semaka A, Hayden MR. Evidence-based genetic counselling implications for Huntington disease intermediate allele predictive test results. *Clin Genet*. 2014 Apr;85(4):303–11.
62. Clinical phenotype of juvenile Huntington’s disease - Oxford Medicine. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199236121.001.0001/med-9780199236121-chapter-4>
63. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos RAC. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol*. 1997 Jul;17(1):37–43.
64. Schiefer J, Werner CJ, Reetz K. Clinical diagnosis and management in early Huntington’s disease: a review. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2015. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-diagnosis-and-management-in-early-huntington39s-disease-a-rev-peer-reviewed-article-DNND>
65. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain*. 2003 Apr 1;126(4):946–55.
66. Chiu E, Alexander L. Causes of death in Huntington’s disease. *Med J Aust*. 1982 Feb 20;1(4):153.
67. Haines JL, Conneally PM. Causes of death in Huntington disease as reported on death certificates. *Genet Epidemiol*. 1986;3(6):417–23.
68. Sørensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington’s disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet*. 1992 Dec;29(12):911–4.
69. Baliko L, Csala B, Czopf J. Suicide in Hungarian Huntington’s disease patients. *Neuroepidemiology*. 2004 Oct;23(5):258–60.
70. Hubers AAM, Duijn E van, Roos RAC, Craufurd D, Rickards H, Landwehrmeyer GB, et al. Suicidal ideation in a European Huntington’s disease population. *J Affect Disord*. 2013 Oct 1;151(1):248–58.
71. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006455.
72. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Dec;14(4):219–26.

73. Skirton H, Williams JK, Barnette JJ, Paulsen JS. Huntington disease: families' experiences of healthcare services. *J Adv Nurs*. 2010 Mar;66(3).
74. Veenhuizen RB, Tibben A. Coordinated multidisciplinary care for Huntington's disease. An outpatient department. *Brain Res Bull*. 2009 Oct 28;80(4–5):192–5.
75. Imarisio S, Carmichael J, Korolchuk V, Chen C-W, Saiki S, Rose C, et al. Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J*. 2008 Jun 1;412(2):191–209.
76. Wild EJ, Tabrizi SJ. Targets for future clinical trials in Huntington's disease: What's in the pipeline? *Mov Disord*. 2014 Sep 15;29(11):1434–45.
77. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, Moskowitz C, Feigin A, Cox M, et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH<sup>2</sup>'dG. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):250–2.
78. Arroyo R, Antonia M, Trujillo-Tiebas MJ, Milá M. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington. *Med Clínica*. 2012 May 138:584–8.
79. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet*. 1992 Jun;89(4):365–76.
80. Baig SS, Strong M, Quarrell OW. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener Dis Manag*. 2016 Aug;6(4):331–43.
81. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1083–91.
82. Ekester E, Lebhart G. Long-term monitoring of the mortality trend of Huntington's disease in Austria. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(2):169–72.
83. Sánchez-Díaz G, Arias-Merino G, Villaverde-Hueso A, Morales-Piga A, Abaitua-Borda I, Hens M, et al. Monitoring Huntington's Disease Mortality across a 30-Year Period: Geographic and Temporal Patterns. *Neuroepidemiology*. 2016 Nov 25;47(3–4):155–63.
84. Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS. Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology*. 1988 May 1;38(5):769–769.

85. Ramalle-Gomara E, Gonzalez MA, Perucha M, Quinones C, Lezaun ME, Posada-De la Paz M. Huntington's disease mortality in Spain in the period 1981-2004. *Rev Neurol*. 2007 Jul 16;45(2):88–90
86. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: A population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013 Jun 1;70(6):746–55.
87. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med*. 2013 Sep;15(9):673–83.
88. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:518–39.
89. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174–83.
90. Finsterer J, Löscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci*. 2012 Jul 15;318(1–2):1–18.
91. Schöls L, Szymanski S, Peters S, Przuntek H, Eppelen JT, Hardt C, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet*. 2000 Aug;107(2):132–7.
92. Sailer A, Houlden H. Recent Advances in the Genetics of Cerebellar Ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Jun 1;12(3):227–36.
93. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol*. 1993;61:1–14.
94. Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Weng L, Jin X, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain J Neurol*. 2010 Dec;133(Pt 12):3510–8.
95. García-Murias M, Quintáns B, Arias M, Seixas AI, Cacheiro P, Tarrío R, et al. “Costa da Morte” ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain*. 2012 May;135(5):1423–35.
96. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW, et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 2007 Oct 1;130(10):2484–93.

97. Koenig M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Semin Pediatr Neurol*. 2003 Sep;10(3):183–92.
98. De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol*. 2004 Aug;251(8):913–22.
99. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar Vernetti P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *Eur J Neurol*. 2014 Apr 1;21(4):607–15.
100. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):291–304.
101. García-Planells J, Cuesta A, Vílchez JJ, Martínez F, Prieto F, Palau F. Genetics of the SCA6 gene in a large family segregating an autosomal dominant “pure” cerebellar ataxia. *J Med Genet*. 1999 Jan 2;36(2):148–51.
102. Gu W, Ma H, Wang K, Jin M, Zhou Y, Liu X, et al. The shortest expanded allele of the MJD1 gene in a Chinese MJD kindred with autonomic dysfunction. *Eur Neurol*. 2004;52(2):107–11.
103. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):885–94.
104. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain J Neurol*. 1998 Apr;121 (Pt 4):589–600.
105. Matsuura T, Ashizawa T. Spinocerebellar Ataxia Type 10. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews* (®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
106. Day JW, Schut LJ, Moseley ML, Durand AC, Ranum LP. Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology*. 2000 Sep 12;55(5):649–57.
107. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):291–304.
108. Arias M, Quintáns B, García-Murias M, Sobrido MJ. Spinocerebellar Ataxia Type 36. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

109. Seidel K, Siswanto S, Brunt ERP, den Dunnen W, Korf H-W, Rüb U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012 Jul;124(1):1–21.
110. Barbot C, Coutinho P, Choroa R, Ferreira C, Barros J, Fineza I, et al. Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. *Arch Neurol*. 2001;58(2):201–205.
111. Micol R, Ben Slama L, Suarez F, Le Mignot L, Beauté J, Mahlaoui N, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):382–389.e1.
112. Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, et al. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):174–82.
113. Wedding IM, Kroken M, Henriksen SP, Selmer KK, Fiskerstrand T, Knappskog PM, et al. Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:108.
114. Koutsis G, Kladi A, Karadima G, Houlden H, Wood NW, Christodoulou K, et al. Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: An 18-year perspective. *J Neurol Sci*. 2014 Jan 15;336(1–2):87–92.
115. Leone M, Rocca WA, Rosso MG, Mantel N, Schoenberg BS, Schiffer D. Friedreich's disease Survival analysis in an Italian population. *Neurology*. 1988 Jan 9;38(9):1433–1433.
116. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):222–34.
117. Fonteyn EMR, Keus SHJ, Verstappen CCP, Schöls L, Groot IJM de, Warrenburg BPC van de. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *J Neurol*. 2013 Apr 16;261(2):251–8.
118. Seco J, Fernández IG, Atutxa AF, Torres-Unda J, Verdejo IC, Pérez VR. Improvements in Quality of Life in Individuals with Friedreich? Ataxia after Participation in a 5-Year Program of Physical Activity: An observational Study Pre-Post Test Design, and Two Years Follow-Up. *Int J Neurorehabilitation*. 2014 Nov 3;1–8.

119. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R, et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med.* 2007 May;4(5):e182.
120. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):245–257.
121. Matilla-Dueñas DA, Serrano DC, Ivánovic DY, Alvarez DR, Latorre DP, Genís DD. Novel Therapeutic Challenges in Cerebellar Diseases. 2013;2370–94.
122. Bushart DD, Murphy GG, Shakkottai VG. Precision medicine in spinocerebellar ataxias: treatment based on common mechanisms of disease. *Ann Transl Med.* 2016 Jan;4(2):25.
123. Braga Neto P, Pedroso JL, Kuo S-H, Junior M, França C, Teive HAG, et al. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Mar;74(3):244–52.
124. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:184.
125. Leone M, Bottacchi E, D'Alessandro G, Kustermann S. Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurol Scand.* 1995 Mar 1;91(3):183–7.
126. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary Ataxias and Paraplegias in Cantabria, Spain. *Brain.* 1991 Apr 1;114(2):855–66.
127. Filla A, Michele GD, Marconi R, Bucci L, Carillo C, Castellano AE, et al. Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. *J Neurol.* 239(6):351–3.
128. Brignolio F, Leone M, Tribolo A, Rosso MG, Meineri P, Schiffer D. Prevalence of hereditary ataxias and paraplegias in the province of Torino, Italy. *Ital J Neurol Sci.* 1986 Aug;7(4):431–5.
129. Craig K, Keers SM, Archibald K, Curtis A, Chinnery PF. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxia type 6. *Ann Neurol.* 2004 May 1;55(5):752–5.
130. Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, et al. Prevalence of Inherited Ataxias in the Province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology.* 2004;23(6):275–80.

131. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics*. 2010 Feb;11(1):1–12.
132. Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary Ataxias and Spastic Paraplegias: Methodological Aspects of a Prevalence Study in Portugal. *J Clin Epidemiol*. 1997 Dec;50(12):1377–84.
133. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamäki M, et al. Mitochondrial DNA Polymerase W748S Mutation: A Common Cause of Autosomal Recessive Ataxia with Ancient European Origin. *Am J Hum Genet*. 2005 Sep;77(3):430–41.
134. Schicks J, Synofzik M, Schulte C, Schöls L. POLG, but not PEO1, is a frequent cause of cerebellar ataxia in Central Europe. *Mov Disord*. 2010;25(15):2678–82.
135. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens MJ, Morales-Piga A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Epidemiology of Hereditary Ataxias in Spain: Hospital Discharge Registry and Population-Based Mortality Study. *Neuroepidemiology*. 2013;41(1):13–9.
136. Lynch DR, Farmer JM, Wilson RB. Mortality in Friedreich's Ataxia. *Tex Heart Inst J* *Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp*. 2007;34(4):502-503-504.
137. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015 Feb 12;7:181–93.
138. Noonan CW, White MC, Thurman D, Wong L-Y. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1215–21.
139. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Quiñones C. Record linkage between hospital discharges and mortality registries for motor neuron disease case ascertainment for the Spanish National Rare Diseases Registry. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2014 Jun;15(3/4):275–8.
140. Chiò A, Logroscino G, Traynor B, Collins J, Simeone J, Goldstein L, et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–30.
141. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-Based Registry. *Neuroepidemiology Basel*. 2005;25(3):114–9.

142. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2009 Jun;16(6):745–51.
143. Chesi A, Staahl BT, Jovicic A, Couthouis J, Fasolino M, Raphael AR, et al. Exome sequencing to identify de novo mutations in sporadic ALS trios. *Nat Neurosci N Y.* 2013;16(7):851–5.
144. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* 2014 Jan;17(1):17–23.
145. Sullivan PM, Zhou X, Robins AM, Paushter DH, Kim D, Smolka MB, et al. The ALS/FTLD associated protein C9orf72 associates with SMCR8 and WDR41 to regulate the autophagy-lysosome pathway. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 May 18;4.
146. Blitterswijk M van, Vlam L, Es MA van, Pol W-L van der, Hennekam EAM, Dooijes D, et al. Genetic Overlap between Apparently Sporadic Motor Neuron Diseases. *PLOS ONE.* 2012 Nov 14;7(11):e48983.
147. Beghi E, Mennini T, Italian Network for the Study of Motor Neuron Disease. Basic and clinical research on amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders in Italy: recent findings and achievements from a network of laboratories. *Neurol Sci.* 2004 Jun;25 Suppl 2:S41-60.
148. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, Logroscino G, al et. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology Basel.* 2002;21(6):265–70.
149. Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009 Feb;10(1):53–7.
150. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 2007 Jun 16;369(9578):2031–41.
151. Kurzwelly D, Krüger S, Biskup S, Heneka MT. A distinct clinical phenotype in a German kindred with motor neuron disease carrying a CHCHD10 mutation. *Brain.* 2015 Sep;138(Pt 9):e376.
152. Kioumourtoglou M-A, Seals RM, Himmerslev L, Gredal O, Hansen J, Weisskopf MG. Comparison of diagnoses of amyotrophic lateral sclerosis by use of death certificates and hospital discharge data in the Danish population. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2015 Jun;16(3/4):224–9.

153. Marin B, Couratier P, Preux P-M, Logroscino G. Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology*. 2011;36(1):29–38.
154. Gordon PH, Artaud F, Aouba A, Laurent F, Meininger V, Elbaz A. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968–2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011 Sep 1;26(9):729–37.
155. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci*. 2001 Oct 15;191(1–2):3–9.
156. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens MJ, Morales-Piga A, Abaitua I, de la Paz MP. Increase in motor neuron disease mortality in Spain: Temporal and geographical analysis (1990–2005). *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 May;12(3):192–8.
157. Maasilta P, Jokelainen M, Löytönen M, Sabel CE, Gattrell AC. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986–1995. *Acta Neurol Scand*. 2001 Oct;104(4):232–5.
158. Nakken O, Lindstrøm JC, Tysnes O-B, Holmøy T. Mortality trends of amyotrophic lateral sclerosis in Norway 1951–2014: an age-period-cohort study. *J Neurol*. 2016 Dec;263(12):2378–85.
159. Aymé S. Orphanet, an information site on rare diseases. *Soins Rev Ref Infirm*. 2003 Feb;(672):46–7.
160. Taruscio D, Trama A, Stefanov R. Tackling rare diseases at European level: why do we need a harmonized framework? *Folia Med (Plovdiv)*. 2007;49(1–2):59–67.
161. GHO | By category | Census and civil registration coverage - Data by country. WHO. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.121?lang=en>
162. eCIE-Maps - CIE-10-ES Diagnósticos. Available from: [https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc.html](https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html)
163. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. *Geneva World Health Organ*. 2001;9.
164. Fitting Segmented Curves Whose Join Points Have to Be Estimated: *Journal of the American Statistical Association*: Vol 61, No 316. Available from: <http://amstat.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1966.10482198>

165. Fay MP, Kim HJ, Hachey M. On using truncated sequential probability ratio test boundaries for Monte Carlo implementation of hypothesis tests. *J Comput Graph Stat.* 2007 Dec;16(4):946–67.
166. Regidor E, de Mateo S, Rodríguez C, Gutiérrez-Fisac JL. Evaluación de la significación estadística y cálculo del intervalo de confianza de la razón de mortalidad estandarizada. *Gac Sanit.* 1993 Jan 1;7(38):237–43.
167. Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program. Available from: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
168. ArcGIS | Esri España.esri España. Available from: <http://www.esri.es/es/productos/arcgis/>
169. Neilson S, Robinson I, Nymoeh EH. Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway, 1966-1989: evidence for a susceptible subpopulation. *J Neurol Sci.* 1994 Apr;122(2):148–54.
170. Neilson S, Robinson I, Alperovitch A. Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968–1990: Increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J Neurol.* 1994 Jul 1;241(7):448–55.
171. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *The Lancet.* 2015 Feb 7;385(9967):549–62.
172. Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, Parkinson MH, Hartmann JL, Sandtmann R, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 28;8:38.
173. Harper PS, Lim C, Craufurd D. Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. *J Med Genet.* 2000 Jan 8;37(8):567–71.
174. Siesling S, Vlis MV de, Losekoot M, Belfroid RDM, Maat-Kievit JA, Kremer HPH, et al. Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jan 7;69(1):54–9.
175. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet.* 2001 Sep;60(3):198–205.

176. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clin Genet*. 2011 Dec 1;80(6):586–90.
177. Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76(3):337–42.
178. Falush D, Almquist EW, Brinkmann RR, Iwasa Y, Hayden MR. Measurement of Mutational Flow Implies Both a High New-Mutation Rate for Huntington Disease and Substantial Underascertainment of Late-Onset Cases. *Am J Hum Genet*. 2001 Feb;68(2):373–85.
179. Lipe H, Bird T. Late onset Huntington Disease: Clinical and genetic characteristics of 34 cases. *J Neurol Sci*. 2009 Jan 15;276(1–2):159–62.
180. Maat-Kievit A, Losekoot M, Berg HVDB-VD, Ommen G-JV, Niermeijer M, Breuning M, et al. New problems in testing for Huntington's disease: the issue of intermediate and reduced penetrance alleles. *J Med Genet*. 2001 Apr 1;38(4):e12–e12.
181. Seneca S, Morris MA, Patton S, Elles R, Sequeiros J. Experience and outcome of 3 years of a European EQA scheme for genetic testing of the spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2008 Aug;16(8):913–20.
182. Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread. *J Neurol*. 2014;261(Suppl 2):528–41.
183. Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S, Parolin Schneckenberg R, Becker EBE, Bera KD, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain*. 2013 Oct 1;136(10):3106–18.
184. van de Warrenburg BPC, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):702–8.
185. Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jun 1;111(6):391–9.
186. Schöls L, Gispert S, Vorgerd M, Menezes Vieira-Saecker AM, Blanke P, Auburger G, et al. Spinocerebellar ataxia type 2. Genotype and phenotype in German kindreds. *Arch Neurol*. 1997 Sep;54(9):1073–80.

187. Llorca Díaz J, Salcedo P, Dolores M, Delgado-Rodríguez M. Efecto de cohorte en la evolución de la mortalidad por enfermedad de la motoneurona en España, 1951-1992. *Rev Esp Salud Pública*. 1999 Jul;73(4):477–84.
188. Wexler NS, Collett L, Wexler AR, Rawlins MD, Tabrizi SJ, Douglas I, et al. Incidence of adult Huntington's disease in the UK: a UK-based primary care study and a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Feb 23;6(2):e009070.
189. The Voice of 12000 patients. Experiences and Expectations of Rare Diseases Patients. EURORDIS. Available from:  
[http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice\\_12000\\_patients/EURORDISCARE\\_FULLBOOKr.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf)
190. Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kämäräinen O, Volpini V, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2010 Nov;18(11):1173–6.
191. Morrison PJ, Johnston WP, Nevin NC. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *J Med Genet*. 1995 Jan 7;32(7):524–30.
192. Cozaru GC, Aşchie M, Mitroi AF, Poinăreanu I, Gorduza EV. Ethical and genetic aspects regarding presymptomatic testing for neurodegenerative diseases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Mar;120(1):15–22.
193. Mould A. Implications of genetic testing: discrimination in life insurance and future directions. *J Law Med*. 2003 May;10(4):470–87.
194. Otlowski M, Barlow-Stewart K, Taylor S, Stranger M, Treloar S. Investigating genetic discrimination in the Australian life insurance sector: the use of genetic test results in underwriting, 1999-2003. *J Law Med*. 2007 Feb;14(3):367–96.
195. Bernhardt C, Schwan A-M, Kraus P, Epplen JT, Kunstmann E. Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993-2004). *Eur J Hum Genet EJHG*. 2009 Mar;17(3):295–300.
196. Morrison P, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet*. 2011 Sep 1;80(3):281–6.
197. Bombard Y, Veenstra G, Friedman JM, Creighton S, Currie L, Paulsen JS, et al. Perceptions of genetic discrimination among people at risk for Huntington's disease: a cross sectional survey. *BMJ*. 2009 Jun 10;338:b2175.

198. Lichtenberg FR. The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999–2007. *Eur J Health Econ.* 2013 Feb 1;14(1):41–56.
199. Lima M, Kay T, Vasconcelos J, Mota-Vieira L, Gonzalez C, Peixoto A, et al. Disease knowledge and attitudes toward predictive testing and prenatal diagnosis in families with Machado-Joseph disease from the Azores Islands (Portugal). *Community Genet.* 2001;4(1):36–42.
200. de Araújo MA, Raposo M, Kazachkova N, Vasconcelos J, Kay T, et al. Trends in the Epidemiology of Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease in the Azores Islands, Portugal. *JSM Brain Science* 2016;1.1:1001.
201. Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett SB, Craufurd D, Ho AK, et al. Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr.* 2011 Apr 13;2.
202. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. *Neurology.* 2012 Aug 7;79(6):597–603.
203. Venuto CS, McGarry A, Ma Q, Kieburtz K. Pharmacologic approaches to the treatment of Huntington's disease. *Mov Disord.* 2012 Jan 1;27(1):31–41.
204. Santurtún A, Villar A, Delgado-Alvarado M, Riancho J. Trends in motor neuron disease: association with latitude and air lead levels in Spain. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2016 Aug;37(8):1271–5.
205. Tysnes O-B, Vollset SE, Aarli JA. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol Scand.* 1991 May 1;83(5):280–5.
206. Day TG, Scott M, Perring R, Doyle P. Motor neuron disease mortality in Great Britain continues to rise: Examination of mortality rates 1975 - 2004. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007 Dec;8(6):337–42.
207. Fang F, Valdimarsdóttir U, Bellocco R, Ronnevi L-O, Sparén P, Fall K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol.* 2009 Apr;66(4):515–9.
208. Bonvicini F, Vinceti M, Marcello N, Rodolfi R, Rinaldi M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Reggio Emilia, Italy. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008 Dec;9(6):350–3.

209. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clin Neurophysiol.* 2012 Feb;123(2):382–5.
210. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci.* 2011 Mar 15;302(1–2):29–32.
211. Cáffaro Rovira M, Salom Castell MM. Huntington’s Disease in Balearic Islands Population-Based Registry of Rare Diseases: Prevalence and Mortality during the Period 2010-2013. Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2017 Feb 16;91.
212. Monin M-L, Tezenas du Montcel S, Marelli C, Cazeneuve C, Charles P, Tallaksen C, et al. Survival and severity in dominant cerebellar ataxias. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Feb 1;2(2):202–7.
213. OECD. Health spending. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2014 Jun. Available from: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/indicator/8643de7e-en>
214. European Commission - PRESS RELEASES - Press release - International Day of Older Persons - Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union - Almost 10 years’ life expectancy at the age of 80. Available from: [http://europa.eu/rapid/press-release\\_STAT-16-3225\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_STAT-16-3225_en.htm)
215. Health at a Glance 2015 - OECD Indicators - en - OECD. Available from: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm>
216. Bonneux LG, Huisman CC, de Beer JA. Mortality in 272 European regions, 2002-2004. An update. *Eur J Epidemiol.* 2010 Feb;25(2):77–85.
217. Hećimović S, Klepac N, Vlasić J, Vojta A, Janko D, Skarpa-Prpić I, et al. Genetic background of Huntington disease in Croatia: Molecular analysis of CAG, CCG, and Delta2642 (E2642del) polymorphisms. *Hum Mutat.* 2002 Sep;20(3):233.
218. Peterlin B, Kobal J, Teran N, Flisar D, Lovrecić L. Epidemiology of Huntington’s disease in Slovenia. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jun;119(6):371–5.
219. Seldin MF, Shigeta R, Villoslada P, Selmi C, Tuomilehto J, Silva G, et al. European Population Substructure: Clustering of Northern and Southern Populations. *PLoS Genet.* 2006 Sep;2(9).

220. Warby SC, Montpetit A, Hayden AR, Carroll JB, Butland SL, Visscher H, et al. CAG Expansion in the Huntington Disease Gene Is Associated with a Specific and Targetable Predisposing Haplogroup. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar 13;84(3):351–66.
221. Warby SC, Visscher H, Collins JA, Doty CN, Carter C, Butland SL, et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet.* 2011 May;19(5):561–6.
222. Sipilä JOT, Hietala M, Siitonen A, Päivärinta M, Majamaa K. Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jan;21(1):46–9.
223. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J Neurochem.* 2013 Aug 1;126:11–20.
224. Conneally PM. Huntington disease: genetics and epidemiology. *Am J Hum Genet.* 1984 May;36(3):506–26.
225. Gallo PG, Buhagiar M, Cuschieri A, Viviani F. Huntington's chorea (HD) in Malta: Epidemiology and origins. *Int J Anthropol.* 1999 Apr;14(2–3):115–25.
226. Cassar P. Huntington's chorea with special reference to its incidence in Malta. 1967;3-11 Available from: <https://www.um.edu.mt/library/oar//handle/123456789/12569>
227. Jonasson J, Juvonen V, Sistonen P, Ignatius J, Johansson D, Björck EJ, et al. Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7(SCA 7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(12):918–922.
228. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2011;103:227–251.
229. Dichgans M, Schols L, Herzog J, Stevanin G, Weirich-Schwaiger H, Rouleau G, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: Evidence for a strong founder effect among German families. *Neurology.* 1999 Mar 1;52(4):849–849.
230. Verbeek DS, Warrenburg BPC van de, Hennekam FAM, Dooijes D, Ippel PF, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Gly118Asp is a SCA14 founder mutation in the Dutch ataxia population. *Hum Genet.* 2005 Jun;117(1):88–91.
231. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC, Scholz SW, Lai S-L, Myllykangas L, et al. Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2010 Oct;9(10):978–85.

232. Sabel CE, Boyle PJ, Löytönen M, Gatrell AC, Jokelainen M, Flowerdew R, et al. Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis in Finland at place of birth and place of death. *Am J Epidemiol*. 2003 May 15;157(10):898–905.
233. Bocca B, Forte G, Oggiano R, Clemente S, Asara Y, Peruzzu A, et al. Level of neurotoxic metals in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study. *J Neurol Sci*. 2015 Dec 15;359(1–2):11–7.
234. Mortality and life expectancy statistics - Statistics Explained. Available from: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mortality\\_and\\_life\\_expectancy\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics)
235. McKee M, Shkolnikov V. Understanding the toll of premature death among men in eastern Europe. *BMJ*. 2001 Nov 3;323(7320):1051–5.
236. Gravina S, Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflug Arch - Eur J Physiol*. 2010 Jan 1;459(2):247–58.
237. Lima M, Smith MT, Silva C, Abade A, Mayer FM, Coutinho P. Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph Disease patients from the Azores. *J Biosoc Sci*. 2001 Jul;33(3):361–73.
238. Romeo G, Menozzi P, Ferlini A, Fadda S, Di Donato S, Uziel G, et al. Incidence of Friedreich ataxia in Italy estimated from consanguineous marriages. *Am J Hum Genet*. 1983 May;35(3):523–9.

